

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)	ВАЛЬПРЕСС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 80 мг або 160 мг
2. Заявник	Медокемі ЛТД
3. Виробник	Медокемі ЛТД
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Однодозове, рандомізоване, відкрите, двостороннє перехресне, порівняльне дослідження біодоступності препарату Вальпресс (валсартан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг компанії Медокемі ЛТД порівняно з Діован [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг на здорових добровольцях чоловічої та жіночої статі/ натще. Код дослідження: MCH-VAL160-SF-09 EudraCT no. 2010-020463-20
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 16.09.2010 року по 25.10.2010 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Румунія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 52 суб'єктів фактична: 52 суб'єктів Проаналізовано та враховано в статистичному аналізі: 50

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Щоб визначити, чи є біоеквівалентними досліджуваний лікарський засіб Вальпрес (валсартан), таюлетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг, Медокемі ЛТД, і референтний препарат, Діован®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг, Новартіс Фарма. Для цього швидкість та ступінь всмоктування валсартану (як показники системної експозиції) порівнювали після введення разової дози валсартану 160 мг кожного з двох препаратів натще. Оцінка переносимості не була основною метою дослідження. Однак порівняння переносимості між двома препаратами була другорядною метою. Критерії безпеки включали будь-які побічні реакції, лабораторні показники, інструментальне обстеження та життєвих показників.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, однодозове, рандомізоване, двостороннє перехресне, з 2 послідовними дизайнами з принаймні 5-денним періодом вимивання між прийомами лікування в періоди дослідження
12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки добровольці, вік від 20 до 43 років, не курці або злегка курці (<10 цигарок чи еквівалентних тютюнових виробів за добу), з індексом маси тіла між 28,84 кг/м ² ; здорові згідно медичного анамнезу, фізично та лабораторно обстежені (біохімія, гематологія, аналіз сечі та серологія) суб'єкти, які надали вільно власну письмову інформовану згоду та були доступні протягом усього періоду дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вальпрес (валсартан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг компанії Медокемі ЛТД, Серія E3L030
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Діован®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг компанії Новартіс Фарма, Серія B5420
15. Супутня терапія	Окрім препаратів, які, як відомо, індукують або пригнічують ферменти CYP, які не були дозволені протягом 30 днів до першої дози, суб'єктам заборонялося використовувати будь-які системно доступні препарати за рецептом (крім гормональних контрацептивів) протягом 14 днів до першої дози досліджуваного препарату. Крім того, суб'єктам заборонялося приймати будь-які безрецептурні препарати (крім вітамінів і рослинних засобів) протягом 7 днів до першої дози досліджуваного препарату та будь-які вітаміни або рослинні засоби протягом 48 годин до першої дози досліджуваного препарату. Суб'єкти повинні були повідомити клінічного дослідника про прийом будь-якого препарату, крім досліджуваного, до та протягом усього дослідження. Будь-який прийом супутніх препаратів був задокументований у файлах та індивідуальній реєстраційній формі окремого суб'єкта, включаючи назву продукту (МНН або торгова назва), силу, дозу та тривалість лікування. Якщо була потрібна лікарська терапія, відмінна від зазначеної в протоколі (за винятком гормональних контрацептивів), рішення про продовження або припинення лікування приймалося на підставі часу введення препарату та його фармакологічного та фармакокінетичного профілю.

Шість (06) суб'єктів отримували супутні препарати під час дослідження наступним чином:

□ Суб'єкт 05 приймав Біотікс (лактобактерії, біфідобактерії), капсули 20 мг, перорально, 2 капсули/добу, два дні (11-12.10.2010), від гострої діареї

□ Суб'єкт 09 застосовував розчин хлориду натрію 0,9% 4x3 краплі/добу, інтраназально, два дні (10-11.10.2010) та таблетки Парацетамол сінус (500 мг парацетамолу, 3 мг хлорфеніраміну maleату, 30 мг псевдохлориду 30 мг псевдохлориду таблетка/добу, перорально, 5 днів (11 – 15.10.2010) при гострій інфекції верхніх дихальних шляхів

□ Суб'єкт 10 застосовував фізіологічний розчин 0,9%, 5x2 краплі/добу, інтраназально, 1 день (10.10.2010) для лікування гострої інфекції верхніх дихальних шляхів

□ Суб'єкт 22 приймав таблетки Нурофен (ібупрофен) по 200 мг, перорально, 3x1 таблетки/добу, 3 дні (14-16.10.2010) і Колдрекс (500 мг парацетамолу, 5 мг фенілефрину гідрохлориду, 25 мг кофейну, 20 мг терпіну, 30 мг вітаміну С), порошок (саше) 3x1 пакетик/добу, 3 дні (11-13.10.2010) при гострих інфекціях верхніх дихальних шляхів.

□ Суб'єкт 25 приймав Парацетамол, таблетки 500 мг всередину, 1 таблетка/добу, 2 дні (06.10.2010 і 10.10.2010) та Флуімуцил (ацетилцистеїн), таблетки 200 мг, 2x1 табл./добу, 5 днів (12-16 днів (10.10.2010). 2010) для лікування гострої інфекції верхніх дихальних шляхів

□ У суб'єкта 26 розвинулась інтерстиціальна пневмонія, і він отримував наступне:

- Парацетамол, таблетки 500 мг, всередину: 1 таблетка/добу, 1 день (10.09.2010); 3x1 таблетка/день, 1 день (10.10.2010) і 2x1 таблетки/добу, 1 день (10.11.2010)

- Алгокалмін (метамізол), таблетки 500 мг, 1 таблетка/добу, всередину, 1 день, (10.10.2010)

- Аугментин (875 мг амоксициліну, 125 мг клавуланової кислоти), таблетки, 2x1 таблетки на добу, перорально, 5 днів (10.11 – 15.2010)

- Нурофен (ібупрофен), таблетки 200 мг, 3x1 таблетки/добу, всередину, 5 днів (11 – 15.10.2010)

- Еуреспал (фенспірид), таблетки 80 мг, 2x1 таблетки/добу, всередину, 5 днів (11 – 15.10.2010)

- Ампіцилін 1 г, порошок 2x2 г/добу, внутрішньом'язово, 5 днів (15 - 19.10.2010)

- Гентаміцин 80 мг, ампула, 2x80 мг/добу, внутрішньом'язово, 5 днів (15 – 19.10.2010)

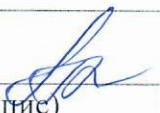
- Зіннат (цефуроксим) 500 мг, таблетки, 2x1 таблетки/добу, всередину, 6 днів (19.10.2010)

- Серетид (25 мкг сальметеролу, 125 мкг флутиказону) порошок для інгаляції, 2x2 затижки/день, інгалятор, від 19.10.2010 р.

- Вітамакс, капсули, 1 капсула/день, всередину, з 23.10.2010

Під час дослідження не було виявлено відомих лікарських взаємодій між валсартаном та супутніми препаратами, про які повідомлялося. Останній зразок дослідження, зібраний у суб'єкта 26, був зроблений 11 жовтня, перед початком вищезгаданого лікування, отже, без будь-якої взаємодії з отриманими результатами дослідження.

16. Критерії оцінки ефективності	Швидкість і ступінь всмоктування порівнювали після введення одноразової пероральної дози 160 мг кожного з двох препаратів натще. Основні цільові параметри: C_{max} і AUC_{last} Додаткові фармакокінетичні параметри: AUC_{tot}, T_{max}, %AUC_{extra}, L_z, MRT і T_{half} Вторинна мета: порівняння переносимості між двома препаратами було другорядною метою															
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки під час дослідження: оцінювали безпеку шляхом оцінки побічних реакцій, лабораторних досліджень, фізичного огляду та показників життєдіяльності.															
18. Статистичні методи	Що стосується статистичного методу, то для кожного препарату - визначали наступні фармакокінетичні параметри методом некомпартментного фармакокінетичного аналізу: C_{max} і AUC_{last} інші параметри, включаючи AUC_{tot}, T_{max}, %AUC_{extra}, L_z, MRT та T_{half} розраховані та надані тільки для інформації. Дисперсійний аналіз (ANOVA) був виконаний логарифмічним перетворенням даних C_{max}, AUC_{last}, AUC_{tot} та %AUC_{extra} валсартану. Біоеквівалентність між випробовуваним та референтним препаратами оцінювали шляхом обчислення співвідношення значень досліджуваного/референтного препарату та 90% геометричного довірчого інтервалу співвідношення значень на основі середніх геометричних даних C_{max} та AUC_{last} (після вн.-перетворення). Параметр T_{max} був проаналізований за допомогою тесту критерію рангових сум Фрідмана, який застосовується до неоднорідних даних.															
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Залучені були Дів'ятнадцять жінок (19) та тридцять три чоловіки з середнім віком 24.1 років (в межах між 20 та 43 р.), середнім ростом 172.47 см (в межах між 150,0 та 195,0 см) та середньою вагою тіла 69,51 кг (в межах між 49,6 та 98,7 кг)															
20. Результати ефективності	Результати ефективності: Порівняння стандартів дослідження біоеквівалентність/Даних суб'єктів тадалафілу (N = 50) (*одиниці - нг/мл для C_{max} та нг/ч/мл для AUC_{last}) <table><tr><td>ФК змінні</td><td>Співвідношен ня середніх геометричних чи точкової оцінки</td><td>90% довірчий інтервал</td><td>Внутрішньо- суб'єктна варіабельність CV (%)</td></tr><tr><td>C_{max} (співвідношення випроб/рефер.)</td><td>0,9765</td><td>0,8446 – 1,1289</td><td>43,25</td></tr><tr><td>AUC(0-t) (співвідношення випроб/рефер.)</td><td>1,0095</td><td>0,89404 - 1,1399</td><td>36,21</td></tr></table>				ФК змінні	Співвідношен ня середніх геометричних чи точкової оцінки	90% довірчий інтервал	Внутрішньо- суб'єктна варіабельність CV (%)	C _{max} (співвідношення випроб/рефер.)	0,9765	0,8446 – 1,1289	43,25	AUC(0-t) (співвідношення випроб/рефер.)	1,0095	0,89404 - 1,1399	36,21
ФК змінні	Співвідношен ня середніх геометричних чи точкової оцінки	90% довірчий інтервал	Внутрішньо- суб'єктна варіабельність CV (%)													
C _{max} (співвідношення випроб/рефер.)	0,9765	0,8446 – 1,1289	43,25													
AUC(0-t) (співвідношення випроб/рефер.)	1,0095	0,89404 - 1,1399	36,21													
21. Результати безпеки	Жодної серйозної побічної реакції не зафіксовано в ході цього дослідження. Двадцять (20) із п'ятдесяти (50) суб'єктів, які отримували дозу (40%), загалом відчули двадцять сім (27) побічних явищ під час дослідження.															

	Три небажані явища (03) відбулися до введення досліджуваних препаратів і двадцять чотири (24) побічні явища відбулися після принаймні одного введення досліджуваного препарату. Вісімнадцять (18) суб'єктів (36%) відчули принаймні одну побічну дію після принаймні одного прийому досліджуваного препарату. Вісім (08) суб'єктів (16%) повідомили про вісім (08) побічних ефектів (2 різного ступеня тяжкості) після введення одноразової дози досліджуваного продукту. Сім (07) з цих побічних явищ були легкого ступеня тяжкості, а одне (01) було середньої тяжкості. Загалом у одного (01) суб'єкта (2%) спостерігалася одна (01) побічна дія, яка, можливо, була пов'язана з досліджуваним препаратом. Сім (07) суб'єктів (14%) повідомили про вісім (08) побічних ефектів після введення одноразової дози референтного препарату. Усі ці побічні явища були легкого ступеня тяжкості. Загалом у двох (02) суб'єктів (4%) спостерігалися три (03) небажані явища, які, можливо, були пов'язані з референтним препаратом. У семи (07) суб'єктів (14%) спостерігалися вісім (08) побічних явищ у період дослідження, що виходило за межі референтних меж лабораторних показників. Сім (07) із цих побічних явищ були легкими, а одне (01) було середньої тяжкості. Усі ці небажані явища навряд чи були пов'язані з досліджуваним препаратом.
22. Висновок (заключення)	Фармакокінетичний висновок: За результатами дослідження співвідношення C_{max} і AUC_{last}, отриманими в умовах натще однодозового дослідження, може бути зроблений висновок щодо еквівалентності на основі швидкості та ступеня абсорбції валсартану досліджуваного препарату – валсартан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг компанії Медокемі ЛТД та референтного препарату - Діован®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг компанії Новартіс Фарма, Висновок з безпеки: Одноразові пероральні дози таблеток валсартану 160 мг і таблеток Діован® 160 мг були однаково безпечними і добре переносилися здоровими дорослими добровольцями, залученими до цього дослідження.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) <u>Гарашенко Ч.І.</u> (П. І. Б.)

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):	ВАЛЫПРЕСС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 80 мг або 160 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний
2) проведені дослідження	☐ так ☒ ні якщо ні, обґрунтувати
В огляді доклінічних даних на ВАЛЫПРЕСС (валсартан) прийнято до уваги те, що заявлений на реєстрацію лікарський засіб по суті аналогічний до оригінального лікарського засобу (Діован), який вже продається компанією Новартіс в багатьох країнах ЄС та інших країнах більше ніж 10 років. Згідно зі статтею 10.1.(a)(iii) Директиви 2001/83/ЄС для генеричних лікарських засобів від заявника не вимагається надання результатів фармакологічного та токсикологічного дослідження або результатів клінічних дослідження, якщо відповідний лікарський засіб по суті аналогічний до препарату, затвердженого в межах Співтовариства, і не менше ніж десять років продається в країні, що є членом Союзу, для якої подано заяву (так звана заява на «генеричний лікарський засіб»). Таким чином, стратегію доклінічних досліджень можна знайти в досьє оригінального препарату, що є у доступі компетентного органу, і на який було видано реєстраційне посвідчення на підставі повного досьє. Препарат - аналог інших ідентичних препаратів на ринку. Реєстрація цього препарату не призведе до збільшення загальної кількості препарату, що потрапляє в навколишнє середовище. Допоміжні речовини, що застосовуються для таблеток, добре відомі, і не очікується, що вони принесуть додаткову токсичність або вплинуть на доступність активної речовини з фармацевтичної форми. Крім того, кількість кожної допоміжної речовини знаходиться в межах норми для пероральних рецептур. Він не містить жодного компонента, що несе додаткову небезпеку для навколишнього середовища під час зберігання, розповсюдження, використання та утилізації. Як діюча речовина, так і готовий лікарських засіб виробляються відповідно до рекомендацій належної виробничої практики; тому вважається, що цей препарат є безпечним, без додаткової токсичності від домішок та допоміжних речовин.	

Оскільки діюча речовина не є новою хімічною сполукою, і заявлений на реєстрацію лікарський засіб по суті аналогічний до оригінального лікарського засобу, опублікована наукова література використовується власником реєстраційного посвідчення замість проведених доклінічних досліджень.

2. Фармакологія:	Не застосовно
1) первинна фармакодинаміка	-
2) вторинна фармакодинаміка	-
3) фармакологія безпеки	-
4) фармакодинамічні взаємодії	-
3. Фармакокінетика:	Не застосовно
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:	Не застосовно
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	Не застосовно

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(Підпис)

Паращенко Ч.В.
(П. І. Б.)