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):	**ПАНТОПРАЗОЛ-ВІСТА, таблетки гастрорезистентні, по 20 мг, 40 мг**				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
2) проведені дослідження	о	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
Власні доклінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генериком із доведеною біоеквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу Еупантол таблетки гастрорезистентні по 20 мг, 40 мг (згідно вимог 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 затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460).					
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)	(підпис) Литвин Н.С. (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

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	**ПАНТОПРАЗОЛ-ВІСТА, таблетки гастрорезистентні, по 20 мг, 40 мг**				
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія				
3. Виробник	Това Фармасьютікал Юроп С.Л., Іспанія (Виробник, відповідальний за виробництво, первинне та вторинне пакування, контроль якості та випуск серії)				
4. Проведені дослідження:	✓	так		ні	якщо ні, обгрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Однодозове перехресне порівняльне дослідження біодоступності гастрорезистентних таблеток Пантопразолу 40 мг у здорових добровольців чоловічої та жіночої статті в умовах прийому лікарського засобу натщесерце. **номер дослідження**: PNL-P4-243				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 08.11.2004 Дата завершення дослідження: 17.11.2004				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада				
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 36 Включено у фармакокінетичний та статистичний аналіз: 30				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити та порівняти відносну біодоступність і, отже, біоеквівалентність оригінального і				

	генеричного складу пантопразолу після одноразового прийому перорально натщесерце.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, однодозове, сліпе, з двома періодами, з двома послідовностями, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки, некурці або колишні курці, віком від 18 років, але не старші 55 років, з індексом маси тіла (ІМТ) більше або рівним 19 але менше 30 кг/м^2. Суб'єкти мали хороший стан здоров'я, що підтверджувалося анамнезом, фізичним обстеженням (включаючи життєво важливі показники) та звичайними клінічними лабораторними дослідженнями (гематологія, біохімія, аналіз сечі), включаючи негативні тести на ВІЛ, гепатит В та гепатит С, а також негативний скринінг на наркотики в сечі та тест на вагітність.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Пантопразол, таблетки гастрорезистентні по 40 мг (Серія D04217) Спосіб застосування: Доза: 1 таблетка по 40 мг Шлях введення: перорально натщесерце
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Еупантол, таблетки гастрорезистентні по 40 мг (Серія 339166) Спосіб застосування: Доза: 1 таблетка по 40 мг Шлях введення: перорально натщесерце
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	- 90% довірчий інтервал для експоненціальної різниці між досліджуваним та референтним препаратом для ln-трансформованих параметрів AUC_T та AUC_{oo} повинен бути в межах від 80 до 125%. - 90% довірчий інтервал для експоненціальної різниці між досліджуваним та референтним препаратом для ln-трансформованого параметру C_{max} повинен бути в межах від 75 до 133,33%.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали за допомогою оцінки побічних явищ, стандартних лабораторних обстежень, життєво важливих показників.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз базувався на параметричній моделі ANOVA для фармакокінетичних параметрів C_{max}, T_{max}, AUC_T, AUC_{oo}, $AUC_{T/oo}$, K_{el} та $T_{1/2el}$; геометричному довірчому інтервалі для C_{max}, AUC_T та AUC_{oo} на основі ln-трансформованих даних; рангово

	трансформованому T_{max}.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Суб'єкти чоловічої та жіночої статі, віком від 18 років, але не старші 55 років, з індексом маси тіла (ІМТ) більше або рівним 19 але менше 30 кг/м^2.
20. Результати ефективності	Біодоступність двох лікарських форм пантопразолу була практично еквівалентною при прийомі натщесерце. 90% довірчий інтервал відносного геометричного середнього значення досліджуваного та референтного препарату для C_{max}, AUC_T та AUC_{oo} знаходився в межах прийнятного діапазону 80-125% (значення C_{max} також знаходилося в межах попередньо визначеного допустимого діапазону 75-133,33%).
21. Результати безпеки	Тринадцять (13) з тридцяти шести (36) учасників дослідження зазнали загалом двадцяти одного (21) побічного ефекту. Чотирнадцять побічних ефектів (13 різних типів) було зареєстровано після одноразового введення досліджуваного (А) препарату, а дванадцять побічних ефектів (10 різних типів) було зареєстровано після одноразового введення референтного (В) препарату. Такі явища, як серцебиття, біль у животі, біль у верхній частині живота, діарея, метеоризм, нудота, біль, біль у кінцівках, головний біль (2 епізоди з 3) та сонливість, були оцінені як можливо пов'язані з досліджуваним препаратом. Інші явища, такі як набряк в місці венепункції, подряпини, зниження діастолічного артеріального тиску, запаморочення та головний біль (1 епізод з 3), були оцінені як малоймовірні або не пов'язані з досліджуваним препаратом. Під час оцінювання після дослідження у одного суб'єкта спостерігалося підвищення рівня калію в крові, у двох – гематурія, у одного – підвищення кількості нейтрофілів, а у одного – позитивний результат на лейкоцити в сечі. Ці зміни біологічних параметрів були оцінені як можливо пов'язані з досліджуваним препаратом (оскільки, вони спостерігалися під час оцінювання після дослідження, ці явища не можна віднести до жодного із препаратів).
22. Висновок (заключення)	Представлені результати показують, що досліджуваний препарат (Пантопразол, таблетки гастрорезистентні по 40 мг, виробництва Towa Pharmaceutical Europe S.L., Іспанія) вважається біоеквівалентним референтному препарату

	(Еупантол, таблетки гастрорезистентні по 40 мг, виробництва Altana Pharma, Франція) за умов прийому натщесерце.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	(підпис) Литвин Н.С. (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 №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	**ПАНТОПРАЗОЛ-ВІСТА, таблетки гастрорезистентні, по 20 мг, 40 мг**				
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія				
3. Виробник	Това Фармасьютікал Юроп С.Л., Іспанія (Виробник, відповідальний за виробництво, первинне та вторинне пакування, контроль якості та випуск серії)				
4. Проведені дослідження:	✓	так		ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Однодозове перехресне порівняльне дослідження біодоступності гастрорезистентних таблеток Пантопразолу 40 мг у здорових добровольців чоловічої та жіночої статті в умовах прийому лікарського засобу після їжі. **номер дослідження**: PNL-P4-244				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 09.11.2004 Дата завершення дослідження: 18.11.2004				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада				
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 36 Включено у фармакокінетичний та статистичний аналіз: 30				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити та порівняти відносну біодоступність і, отже, біоеквівалентність оригінального і				

	генеричного складу пантопразолу після одноразового прийому перорально після їжі.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, однодозове, сліпе, з двома періодами, з двома послідовностями, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки, некурці або колишні курці, віком від 18 років, але не старші 55 років, з індексом маси тіла (ІМТ) більше або рівним 19 але менше 30 кг/м^2. Суб'єкти мали хороший стан здоров'я, що підтверджувалося анамнезом, фізичним обстеженням (включаючи життєво важливі показники) та звичайними клінічними лабораторними дослідженнями (гематологія, біохімія, аналіз сечі), включаючи негативні тести на ВІЛ, гепатит В та гепатит С, а також негативний скринінг на наркотики в сечі та тест на вагітність.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Пантопразол, таблетки гастрорезистентні по 40 мг (Серія D04217) Спосіб застосування: Доза: 1 таблетка по 40 мг Шлях введення: перорально натщесерце
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Еупантол, таблетки гастрорезистентні по 40 мг (Серія 339166) Спосіб застосування: Доза: 1 таблетка по 40 мг Шлях введення: перорально натщесерце
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	- 90% довірчий інтервал для експоненціальної різниці між досліджуваним та референтним препаратом для ln-трансформованих параметрів AUC_T та AUC_{oo} повинен бути в межах від 80 до 125%. - 90% довірчий інтервал для експоненціальної різниці між досліджуваним та референтним препаратом для ln-трансформованого параметру C_{max} повинен бути в межах від 75 до 133,33%.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали за допомогою оцінки побічних явищ, стандартних лабораторних обстежень, життєво важливих показників.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз базувався на параметричній моделі ANOVA для фармакокінетичних параметрів C_{max}, T_{max}, AUC_T, AUC_{oo}, $AUC_{T/oo}$, K_{el} та $T_{1/2el}$; геометричному довірчому інтервалі для C_{max}, AUC_T та AUC_{oo} на основі ln-трансформованих даних; рангово

	трансформованому T_{max}.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Суб'єкти чоловічої та жіночої статі, віком від 18 років, але не старші 55 років, з індексом маси тіла (ІМТ) більше або рівним 19 але менше 30 кг/м^2.
20. Результати ефективності	Біодоступність двох лікарських форм пантопразолу була практично еквівалентною при прийомі після їжі. 90% довірчий інтервал відносного геометричного середнього значення досліджуваного та референтного препарату для C_{max}, $AUC_т$ та $AUC_{оо}$ знаходився в межах прийнятного діапазону 80-125% (значення C_{max} також знаходилося в межах попередньо визначеного допустимого діапазону 75-133,33%).
21. Результати безпеки	Двадцять (20) з тридцяти шести (36) учасників дослідження зазнали загалом тридцяти (30) побічних ефектів. Двадцять побічних ефектів (15 різних типів) було зареєстровано після одноразового введення досліджуваного (А) препарату, а двадцять один побічний ефект (15 різних типів) – після одноразового введення референтного (Б) препарату. Біль у верхній частині живота, запаморочення, біль у шлунково-кишковому тракті, головний біль (1 епізод з 2), рідкий стілець, нудота, м'язові спазми та виділення з уретри були оцінені як можливо пов'язані з досліджуваним препаратом. Закладеність носа була оцінена як малоймовірно пов'язана з досліджуваним препаратом. Більше того, такі явища, як гематома, головний біль (1 епізод з 2), подряпини, вазовагальний синкопе та набряк у місці венепункції, були оцінені як не пов'язані з досліджуваним препаратом. Під час оцінювання після дослідження підвищений рівень аланін-амінотрансферази був виявлений у одного суб'єкта, підвищений рівень калію в крові був виявлений у трьох суб'єктів, цистит був виявлений у двох суб'єктів, гематурія була виявлена у одного суб'єкта, зниження рівня гемоглобіну було виявлено у двох суб'єктів, підвищення кількості еритроцитів було виявлено у одного суб'єкта та підвищення кількості лейкоцитів було виявлено в одного суб'єкта. Ці зміни біологічних параметрів були оцінені як можливо пов'язані з досліджуваним препаратом (оскільки ці явища спостерігалися під час оцінювання після дослідження або невдовзі після нього, їх не можна віднести до жодного із

	препаратів).
22. Висновок (заключення)	Представлені результати показують, що досліджуваний препарат (Пантопразол, таблетки гастрорезистентні по 40 мг, виробництва Towa Pharmaceutical Europe S.L., Іспанія) вважається біоеквівалентним референтному препарату (Еупантол, таблетки гастрорезистентні по 40 мг, виробництва Altana Pharma, Франція) за умов прийому після їжі.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	(підпис) Литвин Н.С. (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 №3

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	**ПАНТОПРАЗОЛ-ВІСТА, таблетки гастрорезистентні, по 20 мг, 40 мг**				
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія				
3. Виробник	Това Фармасьютікал Юроп С.Л., Іспанія (Виробник, відповідальний за виробництво, первинне та вторинне пакування, контроль якості та випуск серії)				
4. Проведені дослідження:	✓	так		ні	якщо ні, обгрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Однодозове перехресне порівняльне дослідження біодоступності гастрорезистентних таблеток Пантопразолу 20 мг у здорових добровольців чоловічої та жіночої статті в умовах прийому лікарського засобу натщесерце. **номер дослідження**: PNL-P8-593				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 30.09.2008 Дата завершення дослідження: 29.10.2008				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада				
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 38 Включено у фармакокінетичний та статистичний аналіз: 34				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити та порівняти відносну біодоступність і, отже, біоеквівалентність оригінального і				

	генеричного складу пантопразолу після одноразового прийому перорально натщесерце.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, однодозове, лабораторне сліпе, з двома періодами, з двома послідовностями, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки, некурці або колишні курці, віком від 18 років, але не старші 55 років, з індексом маси тіла (ІМТ) більше або рівним 18,5 але менше 29 кг/м^2. Суб'єкти мали хороший стан здоров'я, що підтверджувалося анамнезом, фізичним обстеженням (включаючи життєво важливі показники), електрокардіограмою (12-канальна ЕКГ) та звичайними клінічними лабораторними дослідженнями (гематологія, біохімія, аналіз сечі), включаючи негативні тести на ВІЛ, гепатит В та гепатит С, а також негативний результат скринінгу на етиловий спирт та наркотики в сечі та негативний тест на вагітність (для жінок).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Пантопразол, таблетки гастрорезистентні по 20 мг (Серія D07274) Спосіб застосування: Доза: 1 таблетка по 20 мг Шлях введення: перорально натщесерце
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Еупантол, таблетки гастрорезистентні по 20 мг (Серія 284191) Спосіб застосування: Доза: 1 таблетка по 20 мг Шлях введення: перорально натщесерце
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	- 90% довірчий інтервал для експоненціальної різниці між досліджуваним та референтним препаратом для ln-трансформованих параметрів AUC_T та AUC_{oo} повинен бути в межах від 80 до 125%. - 90% довірчий інтервал для експоненціальної різниці між досліджуваним та референтним препаратом для ln-трансформованого параметру C_{max} повинен бути в межах від 70 до 143% а співвідношення C_{max} повинно бути в межах від 80 до 125% діапазону біоеквівалентності. Ширший інтервал виправданий з точки зору безпеки та ефективності, враховуючи, що концентрація пантопразолу в плазмі суттєво не впливає на клінічну відповідь, а пантопразол добре переноситься людьми.

17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали шляхом оцінки побічних ефектів, стандартних лабораторних обстежень, життєво важливих показників та 12-канальної ЕКГ.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз базувався на параметричній моделі ANOVA фармакокінетичних параметрів C_{max}, T_{max}, AUC_T, AUC_{∞}, $AUC_{T/\infty}$, K_{el} та $T_{1/2el}$; двостороньому 90% довірчому інтервалі співвідношення геометричних середніх значень для C_{max}, AUC_T та AUC_{∞} на основі ln-трансформованих даних; T_{max} аналізувався з використанням непараметричного підходу. Рівень значущості оцінювався на двосторонньому 5% рівні.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Суб'єкти чоловічої та жіночої статі, віком від 18 років, але не старші 55 років, з індексом маси тіла (ІМТ) більше або рівним 18,5 але менше 29 кг/м^2.
20. Результати ефективності	Біодоступність двох лікарських форм пантопразолу була еквівалентною при прийомі натщесерце. Співвідношення геометричних середніх значень між досліджуваним та референтним препаратами та відповідний 90% довірчий інтервал для C_{max}, AUC_T та AUC_{∞} знаходилися в межах прийнятного діапазону від 80 до 125%.
21. Результати безпеки	У шістьох (6) з тридцяти восьми (38) учасників дослідження було загалом чотирнадцять (14) побічних ефектів. Десять (10) побічних ефектів (7 різних типів) було зареєстровано після одноразового введення досліджуваного препарату, а шість (6) побічних ефектів (6 різних типів) було зареєстровано після одноразового введення референтного препарату. Два (2) побічні ефекти, можливо пов'язані з результатами лабораторних аналізів після дослідження (підвищення рівня натрію в крові та підвищення рівня калію в крові), були неочікуваними та пов'язані з обома лікарськими формами. У цьому дослідженні не було зареєстровано жодних серйозних побічних ефектів (СПО).
22. Висновок (заключення)	Представлені результати показують, що досліджуваний препарат (Пантопразол, таблетки гастрорезистентні по 20 мг, виробництва Towa Pharmaceutical Europe S.L., Іспанія) вважається біоеквівалентним референтному препарату (Еупантол, таблетки гастрорезистентні по 20 мг, виробництва Altana Pharma, Франція) за умов

	прийому натщесерце.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 _____ (підпис) Литвин Н.С. (П. І. Б.)