

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):	Біластин-Дарниця, таблетки, по 20 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати <i>Обґрунтування:</i> це генеричний лікарський засіб. Відповідно до вимог розділу III 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 (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426 [із змінами, чинна редакція]) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС доклінічні дослідження не вимагаються.
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: <i>in vitro</i>	—
<i>in vivo</i> (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)
Дорошійко А.М.
(П. І. Б.)

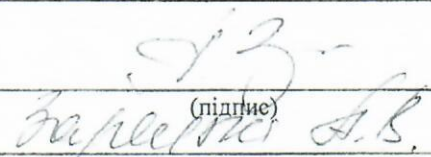
ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Білагіс, таблетки по 20 мг, по 10 таблеток у блістері по 1 або 3 блістери у пачці
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	АТ "Фармак", Україна (вторинне пакування, маркування, випуск серії з продукції in bulk фірми-виробника Лабораторіос Нормон, С.А., Іспанія
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з продукції in bulk
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване, перехресне клінічне дослідження біоеквівалентності препарату Біластін, 20 мг, таблетки, за участі здорових добровольців при одноразовому прийомі натщесерце.
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	22.11.2018 -02.01.2019
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 36; фактична:36.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити відносну біодоступність досліджуваного препарату біластін 20 мг, таблетки, виробництва Лабораторіос Нормон, С.А., Іспанія, в порівнянні з референтним препаратом для демонстрації їх біоеквівалентності згідно з усіма регуляторними вимогами. Дослідити переносимість двох лікарських засобів.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження I фази, відкрите рандомізоване, перехресне клінічне випробування одноразової пероральної дози при прийомі натщесерце, з 2 послідовностями, 2 періодами.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки, що задовольняють критеріям включення: 1. Чоловіки або жінки, які, отримавши інформацію щодо дизайну, мети та можливих ризиків даного клінічного дослідження та про те, що вони можуть припинити участь у дослідженні в будь-який час, підписали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. 2. Добровольці віком від 18 до 55 років.

	<p>3. Добровольці, що не мають органічних порушень та порушень психічного стану.</p> <p>4. Дані фізикального обстеження та історія хвороби в нормі.</p> <p>5. Немає значних відхилень при проведенні загального аналізу крові, коагулограми, біохімічного аналізу крові та серологічному аналізі (Ag Hbs, HC антитіла, HIV антитіла) та аналізу сечі.</p> <p>6. Параметри життєво важливих функцій та електрокардіограми в нормі.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Біластін, 20 мг, таблетки, виробник Лабораторіос Нормон, С.А., Іспанія.</p> <p>Діючі речовини: 1 таблетка містить біластину 20 мг;</p> <p>Лікарський засіб застосовувався перорально, однодозово, натщесерце.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Білакстен[®], 20 мг, таблетки, виробник Фаес Фарма, С.А., Іспанія</p> <p>Діючі речовини: 1 таблетка містить біластину 20 мг;</p> <p>Лікарський засіб застосовувався перорально, однодозово, натщесерце</p>
15. Супутня терапія	<p>Добровольці не вживали жодних супутніх лікарських засобів протягом дослідження, окрім симптоматичного лікування лікарськими засобами, що не взаємодіють з біластіном, такими як, ацетамінофен, якщо у добровольця виник біль. Жінкам було дозволено застосовувати контрацептиви.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Основні фармакокінетичні параметри:</u> C_{max}, $AUC_{(0-t)}$</p> <p>C_{max} (нг/мл) – максимальна концентрація в плазмі;</p> <p>$AUC_{(0-t)}$ (нг/мл*г) площа під кривою концентрація/час з моменту введення лікарського засобу до останньої точки, що визначається (t), використовуючи правило трапецій.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> - небажані явища. - ЕКГ в 12-ти відведеннях. - показники життєдіяльності (систоличний та діастолічний тиск, серцеві скорочення, температура в пахвинній западині). - дослідження крові та сечі.
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичні дані були проаналізовані за допомогою статистичного пакету, інтегрованого до WinNonLin Professional Edition, 8.0, використовуючи дисперсійний аналіз (ANOVA) ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC з визначенням 90% довірчого інтервалу.</p> <p>Демографічні дані були описані за допомогою методів дискриптивної статистики.</p> <p>Застосовувався дисперсійний аналіз (ANOVA) або t-критерій Стьюдента, критерій Хі-квадрат для досліджуваного і референтного лікарських засобів. Обраховувались середні значення зі стандартним відхиленням параметрів безпеки. Проте, якщо були відмічені суттєві відхилення, використовувались критерій Стьюдента, критерій Хі-квадрат чи дисперсійний аналіз.</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	В групі були включені добровольці віком від 19 до 53 років. Середній вік добровольців склав 25 років. Серед включених в клінічне дослідження було 18 чоловіків та 18 жінок. Європеїдної раси – 63.9%, латиноамериканців – 27.7%, азійців – 2.8%, та ін.-5.6%.																											
20. Результати ефективності	<p>Для оцінки біоеквівалентності досліджуваного та референтного препаратів використовували фармакокінетичні параметри $AUC_{(0-t)}$ та C_{max} біластину.</p> <p>Резюме результатів біоеквівалентності біластину, 20 мг, таблеток, виробництва Лабораторіос Нормон, С.А., Іспанія по відношенню до Білакстен® , 20 мг, таблетки, виробник Фаес Фарма, С.А., Іспанія</p> <table border="1" data-bbox="611 622 1439 958"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр</th> <th colspan="2">Біластін</th> <th colspan="2">Білакстен®</th> <th colspan="2">Оцінка біоеквівалентності</th> </tr> <tr> <th>Середнє</th> <th>SD</th> <th>Середнє</th> <th>SD</th> <th>Співвідношення</th> <th>90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$AUC_{(0-t)}$ (нг·г/мл)</td> <td>912.52</td> <td>322.49</td> <td>940.82</td> <td>318.53</td> <td>96.30</td> <td>91.03-101.87</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>175.05</td> <td>76.27</td> <td>186.13</td> <td>72.78</td> <td>92.53</td> <td>84.73-101.05</td> </tr> </tbody> </table> <p>Результати підтвердили, що 90% довірчі інтервали для співвідношення геометричних середніх, для $AUC_{(0-t)}$ і C_{max} біластину знаходяться у діапазоні прийнятності біоеквівалентності 80,00% - 125,00%.</p>	Параметр	Біластін		Білакстен®		Оцінка біоеквівалентності		Середнє	SD	Середнє	SD	Співвідношення	90% ДІ	$AUC_{(0-t)}$ (нг·г/мл)	912.52	322.49	940.82	318.53	96.30	91.03-101.87	C_{max} (нг/мл)	175.05	76.27	186.13	72.78	92.53	84.73-101.05
Параметр	Біластін		Білакстен®		Оцінка біоеквівалентності																							
	Середнє	SD	Середнє	SD	Співвідношення	90% ДІ																						
$AUC_{(0-t)}$ (нг·г/мл)	912.52	322.49	940.82	318.53	96.30	91.03-101.87																						
C_{max} (нг/мл)	175.05	76.27	186.13	72.78	92.53	84.73-101.05																						
21. Результати безпеки	Жодних серйозних небажаних явищ чи значних змін в аналітичних параметрах не було виявлено в обох групах, які приймали препарати дослідження. Дослідження продемонструвало однаковий профіль безпеки і переносимості двох препаратів.																											
22. Висновок (заключення)	Ґрунтуючись на результатах аналізу фармакокінетичних параметрів C_{max} , $AUC_{(0-t)}$, отриманих в дослідженні біоеквівалентності, та враховуючи порівнянну переносимість досліджуваного лікарського засобу, можна зробити заключення, що лікарський засіб Біластін, 20 мг, таблетки, виробництва Лабораторіос Нормон, С.А., Іспанія, є біоеквівалентним референтному лікарському засобу Білакстен®, 20 мг, таблетки, виробник Фаес Фарма, С.А., Іспанія.																											

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (підпис)

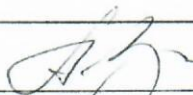
 (П. І. Б.)

ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Білагіс , таблетки по 20 мг, по 10 таблеток у блістері по 1 або 3 блістери у пачці
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з продукції in bulk
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати Даний лікарський засіб є генеричним лікарським засобом до референтного препарату Білакстен [®] , 20 мг, таблетки, виробник Faes Farma S.A., Іспанія Відповідно до статті 10 Директиви 2001/83 ЄС (з внесеними поправками), Наказу МОЗ України №426 від 26.08.2005 р. (в діючій редакції) від заявника не вимагається проведення власних токсикологічних та фармакологічних випробувань, а надаються результати доклінічних досліджень референтного препарату, які викладені у відповідних розділах реєстраційного досьє.
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	Доклінічні дослідження не проводились
додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	
ембріотоксичність	
пренатальна і постнатальна токсичність	Доклінічні дослідження не проводились
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	Доклінічні дослідження не проводились
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Доклінічні дослідження не проводились

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



 (підпис)
 Заресурс А.В.

 (П. І. Б.)