


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):	Пантакайнд-40, таблетки гастрорезистентні по 40 мг; по 30 або по 90 гастрорезистентних таблеток у контейнері, по 1 контейнеру в картонній коробці				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб, однокомпонентний				
2) проведені дослідження	<input type="radio"/>	так	<input checked="" type="radio"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб					
2. Фармакологія:	Не застосовується				
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується				
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується				
3) фармакологія безпеки	Не застосовується				
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується				
3. Фармакокінетика: Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується				
2) всмоктування	Не застосовується				
3) розподіл	Не застосовується				
4) метаболізм	Не застосовується				
5) виведення	Не застосовується				
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується				

7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія: Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Не застосовується
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Не застосовується
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується
6) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується

токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	В зв'язку з тим, що даний лікарський засіб є генеричним, тому не потребує проведення ніяких клінічних досліджень.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">  Директор ТОВ «Солюшенс Інтернешл»  _____ (підпис) <u>Даменко Лариса Іванівна</u> (П. І. Б.) </p>

6

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):	Пантакайнд-40, таблетки гастрорезистентні по 40 мг; по 30 або по 90 гастрорезистентних таблеток у контейнері, по 1 контейнеру в картонній коробці				
2. Заявник	Манкайнд Фарма Лімітед 208, Окхла Індастріал Естет Фейс - III, Нью Делі-110020				
3. Виробник	Манкайнд Фарма Лімітед Юніт-III, Блок Б & С, Віледж Кунжа, Рампур Гат Роуд, Опп. Дентал Коледж, Паонта Сахіб, Сірмаур, Хімачал Прадеш 173025, Індія (ІНД)				
4. Проведені дослідження:	1 [Дослідження Біоеквівалентності]	так	1	ні	Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Назва звіту про клінічне випробування: Відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності з двома препаратами, у двох послідовностях та з двома періодами з одноразовою пероральною дозою Пантакайнд-40, таблетки гастрорезистентні по 40 мг (Досліджуваний препарат) компанії Манкайнд Фарма Лімітед, Індія та ПРОТОНІКС® (Пантопризол натрію) таблетки гастрорезистентні по 40 мг (Референтний) компанії Вістг Фармасьютікалз ЛЛС, дочірня компанія Пфайзер Інк., Філадельфія, Пенсільванія 19101 на здорових дорослих суб'єктах в умовах голодування. Код випробування, версія та дата звіту: 030-20; версія 01 від 18.01.2021				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: з 06.07.2020 до 18.07.2020 Біоаналітична фаза: з 28.07.2020 до 07.08.2020				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість досліджуваних	Кількість запланованих суб'єктів – 40 + додатково достатня кількість резервних суб'єктів Фактична кількість суб'єктів – 41 (40 + 1 резервний) Кількість суб'єктів, яких дозували у Періоді-I - 40 Кількість суб'єктів, що пройшли дослідження – 40				

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна мета: Оцінити та порівняти швидкість та ступінь всмоктування досліджуваного продукту (Т): Пантакайд-40, таблетки гастрорезистентні по 40 мг із референтним продуктом (R): ПРОТОНІКС® (пантопразол натрію) таблетки гастрорезистентні по 40 мг у здорових, дорослих суб'єктів в умовах голодування та оцінити біоеквівалентність.</p> <p>Вторинна мета: Контролювати безпеку та переносимість суб'єктів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності з двома препаратами, у двох послідовностях та з двома періодами з одноразовою пероральною дозою в умовах голодування.
12. Основні критерії включення	<p>Суб'єктів відбирали на основі наступних критеріїв включення та виключення:</p> <p>Критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Здорові, дорослі суб'єкти, особи віком від 18 до 45 років (обидва включно). • Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,50 до 30,00 кг/м² (обидва включно) • Добровільна участь • Надано письмову форму інформованої згоди на участь у дослідженні. • Відсутність маркерів хвороби ВІЛ 1 і 2, вірусу гепатиту В і С. • Відсутність будь-яких значущих захворювань або клінічно значущих відхилень лабораторних досліджень під час скринінгу (будь-які лабораторні значення, що виходять за межі нормальних діапазонів, були оцінені дослідником/лікарем з відповідним обґрунтуванням). • Нормальні показники ЕКГ у 12 відведеннях. • Нормальні показники рентгенографії грудної клітини (задньопередній вигляд) (зроблена протягом останніх 6 місяців). • Відповідність вимогам протоколу. • У випадку жінок: <ul style="list-style-type: none"> о використання жінками з дітородним потенціалом під час дослідження відповідного та ефективного методу контрацепції на думку дослідника(ів), такого як презервативи, сперміцидна пінка, сперміцидне желе, діафрагма, внутрішньоматкові спіралі (ВМС) або утримання; чи о постменопауза протягом щонайменше 1 року, аябо о хірургічна стерилізація (двостороння перев'язка маткових труб; суб'єкту виконано оваріектомію або гістеректомію). <p>Критерії виключення</p> <ul style="list-style-type: none"> • Госпіталізовані добровольці. • Гіперчутливість до пантопразолу або компонента препарату або будь-якого заміщеного бензimidазолу в анамнезі або ознаки. • Реакції гіперчутливості в анамнезі або ознаки, які можуть включати анафілаксію, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм та кропив'янку.

	<ul style="list-style-type: none">• Ознаки злоякісної пухлини шлунку або її наявність в анамнезі.• Ознаки гострого інтерстиціального нефриту або його наявність в анамнезі.• Ознаки переломів, пов'язаних з остеопорозом або їх наявність в анамнезі.• Ознаки шкірного червоного вовчака та системного червоного вовчака або їх наявність в анамнезі.• Ознаки онкогенності (канцерогенності) або пухлин шлунково-кишкового тракту або їх наявність в анамнезі.• Ознаки поліпів фундальної залози або їх наявність в анамнезі.• Ознаки одночасного застосування препаратів, що містять рилпівірін, метотрексату, антиретровірусних препаратів, варфарину, клопідогрелю, солей заліза, ерлотинібу, дазатинібу, нілотинібу, мікофенолату мофетилу, кетоконазолу/ітраконазолу, тетрагідроканабінолу.• Серйозні системні захворювання, судоми, психічні розлади, неврологічні розлади, порушення обміну речовин, порушення харчування та/або алергічні висипання в анамнезі.• Будь-який сімейний анамнез неврологічних розладів.• Звичка вживати багато кофеїну (більше 5 чашок кави або чаю/добу) або тютюну (більше 9 сигарет/біді/сигар на добу).• Досвід вживання алкоголю більше двох одиниць на день (1 одиниця = 30 мл спиртного/або 1 пінта пива).• Труднощі при здачі крові або труднощі з доступом до вен в анамнезі.• Здача крові (одна одиниця або 350 мл) протягом 90 днів до реєстрації у період I.• Звикання до будь-яких рекреаційних наркотиків або наркотична залежність в анамнезі.• Участь у будь-якому клінічному дослідженні протягом останніх 90 днів.• Незвичайна або спеціальна дієта з будь-якої причини принаймні за 48 годин до реєстрації кожного періоду, напр. піст з релігійних міркувань.• Вживання їжі або напоїв, що містять алкоголь, ксантинових продуктів (шоколад, чай, кава, кола або енергетичні напої), сигарети та тютюнові вироби принаймні за 48 годин перед реєстрацією кожного періоду.• Використання будь-яких ліків, що відпускаються за рецептом або безрецептурних препаратів (наприклад, препаратів від застуди, антацидних препаратів, вітамінів або продуктів природного походження тощо) протягом 14 днів до реєстрації в період I та небажання утримуватися від цього протягом всього часу дослідження.• Вживання грейпфрута або цитрусових, подібних
--	--

	<p>грейпфруту (ліметта/солодкий лайм) або соку принаймні за 48 годин до реєстрації кожного періоду.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зневоднення в анамнезі внаслідок діареї, блювоти або будь-якої іншої причини протягом 24 годин до реєстрації кожного періоду. • Використання лікарських засобів, які, як відомо, суттєво індукують або пригнічують ферменти, що метаболізують ліки, протягом 14 днів до реєстрації періоду-I і не бажають утримуватися від цього протягом всього періоду дослідження. • Позитивні результати тесту на наявність наркотичних речовин (бензодіазепіни, кокаїн, опіоїди, амфетаміни, канабіноїди та барбітурати) у сечі під час перевірки кожного періоду. • Позитивні результати дихального тесту на наявність алкоголю, проведеного під час реєстрації кожного періоду. • Жінка-доброволець демонструє позитивний тест на вагітність. • Вагітні жінки-добровольці, ті, хто годують груддю або які, ймовірно, завагітніють під час дослідження. • Жінки-добровольці, які використовували імплантовані або ін'єкційні гормональні контрацептиви в будь-який час протягом 6 місяців до дослідження або використовували гормональні контрацептиви протягом 14 днів до введення дози.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>T: Пантакайнд-40, таблетки гастрорезистентні по 40 мг (Пантопразол натрію, таблетки гастрорезистентні USP 40 мг) Одноразова пероральна доза однієї таблетки 40 мг таблетка <i>Примітка: T приймали з приблизно 240 мл води</i></p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>R: ПРОТОНІКС® (Пантопразол натрію) таблетки гастрорезистентні по 40 мг Одноразова пероральна доза однієї таблетки 40 мг таблетка <i>Примітка: R приймали з приблизно 240 мл води</i></p>
15. Супутня терапія	<p>Суб'єктів було перевірено, чи приймали вони будь-які супутні ліки перед реєстрацією у кожен період, також вони не приймали жодних супутніх ліків. Протягом усієї клінічної фази жоден із суб'єктів не приймав жодних супутніх ліків.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетичні параметри C_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, $AUC_{\%extra_obs}$, T_{max}, $T_{1/2}$ і K_{el}, були розраховані за допомогою програмного забезпечення Phoenix WinNonlin® версії 8.0 для пантопразолу. 90% довірчий інтервал для співвідношення геометричних середніх найменших квадратів між лікарськими препаратами для логарифмічно-перетворених ФК параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} має бути в межах від 80,00% до 125,00% для встановлення біоеквівалентності пантопразолу.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Було проведено детальне медичне обстеження, включаючи історію хвороби, фізикальне, системне обстеження, основні показники стану організму. Під час скринінгу досліджували рентгенограму грудної клітини, лабораторні дослідження та ЕКГ у 12 відведеннях. Оцінку безпеки також проводили під час реєстрації суб'єкта під час дослідження та виписки шляхом реєстрації основних показників стану організму у період дослідження. Навіть уповноважені</p>

	дослідники постійно контролювали особливі вказівки та запобіжні заходи, побічні реакції та протипоказання.
18. Статистичні методи	Зведені статистичні дані, дисперсійний аналіз (ANOVA), 90% довірчий інтервал та аналіз співвідношення, інтрасуб'єктна варіабельність та потужність були розраховані для пантопразолу. Середнє геометричне та співвідношення середніх розраховані для пантопразолу. Дисперсійний аналіз (ANOVA) був розрахований для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ пантопразолу. Усі статистичні аналізи для Пантопразолу були зроблені за допомогою PROC GLM від SAS® Release 9.4.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні характеристики 40 учасників, які брали участь у дослідженні: Демографічні характеристики [від мінімуму до максимуму] Вік (роки) — 19-44 роки Вага (кг) — 51,5-88,7 кг Зріст (см) — 152,0-182,0 см ІМТ (кг/м ²) — 18,53-29,62 кг/м ²
20. Результати ефективності	90% довірчі інтервали для співвідношення геометричних середніх найменших квадратів між лікарськими препаратами для логарифмічно-перетворених ФК параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ були в межах діапазону біоеквівалентності 80,00%–125,00% для пантопразолу і значення C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ становлять 103,79 - 118,69%, 95,80 - 103,45% і 95,68 - 103,15% відповідно.
21. Результати безпеки	Під час дослідження п'ять (05) суб'єктів повідомляли про п'ять (05) побічних реакцій (ПР). Серед 05 побічних реакцій, 01 побічна реакція одного суб'єкта була повідомлена під час дослідження, у період 1. Чотири (04) побічні реакції у чотирьох суб'єктів після дослідження були виявлені як лабораторні відхилення. Усі ПР були легкими. Усі побічні реакції зникли після подальшого спостереження. У дослідженні не було зареєстровано серйозних побічних реакцій або смертності. З огляду на побічні реакції, що спостерігалися, обидва продукти добре переносилися. Загалом досліджувані продукти були безпечними та добре переносилися після одноразової пероральної дози 40 мг при введенні здоровим добровольцям в умовах голодування.
22. Висновок (заключення)	90% довірчі інтервали для співвідношення геометричних середніх найменших квадратів між лікарськими препаратами для логарифмічно-перетворених ФК параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ були в межах біоеквівалентності від 80,00% до 125,00% для пантопразолу. На основі отриманих результатів було зроблено висновок, що Пантакайд-40, таблетки гастрорезистентні по 40 мг компанії Манкайд Фарма Лімітед, Індія, є біоеквівалентними ПРОТОНІКС® (пантопразол натрію) таблетки гастрорезистентні по 40 мг компанії Вістг Фармасьютікалз ЛЛС, дочірньої компанії Пфайзер, Флоридія, штат Пенсільванія 19101 на 40 здорових дорослих добровольців в умовах голодування.
Заявник (Власник реєстраційного посвідчення)	<p>Директор ТОВ «Солошенс Інтернешл»</p> <p>Ідаменко Ірина Іванівна</p> <p>/М.П./</p>



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):	Пантакайнд-40, таблетки гастрорезистентні по 40 мг; по 30 або по 90 гастрорезистентних таблеток у контейнері, по 1 контейнеру в картонній коробці				
2. Заявник	Манкайнд Фарма Лімітед 208, Окхла Індастріал Естет Фейс - III, Нью Делі-110020				
3. Виробник	Манкайнд Фарма Лімітед Юніт-III, Блок Б & С, Віледж Кунжа, Рампур Гат Роуд, Опп. Дентал Коледж, Паонта Сахіб, Сірмаур, Хімачал Прадеш 173025, Індія (ІНД)				
4. Проведені дослідження:	1 [Дослідження Біоеквівалентності]	так	1	ні	Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Назва звіту про клінічне випробування: Відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності з двома препаратами, у двох послідовностях та з чотирма періодами з одноразовою пероральною дозою з повторним дизайном Пантакайнд-40, таблетки гастрорезистентні по 40 мг (Досліджуваний препарат) компанії Манкайнд Фарма Лімітед, Індія та ПРОТОНІКС® (Пантопразол натрію) таблетки гастрорезистентні по 40 мг (Референтний) компанії Вієтг Фармасьютікалз ЛЛС, дочірня компанія Пфайзер Інк., Філадельфія, Пенсільванія 19101 на здорових дорослих суб'єктах в умовах застосування ЛЗ після прийому їжі. Код випробування, версія та дата звіту: 031-20; версія 01 від 18.01.2021				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: з 02.07.2020 до 26.07.2020 Біоаналітична фаза: з 10.08.2020 до 28.08.2020				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість досліджуваних	Кількість запланованих суб'єктів – 36 + додатково достатня кількість резервних суб'єктів Фактична кількість суб'єктів – 38 (36 + 2 резервних) Кількість суб'єктів, яких дозували у Періоді-I - 36 Кількість суб'єктів, що пройшли дослідження – 33				

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Первинна мета: Оцінити та порівняти швидкість та ступінь всмоктування досліджуваного продукту (Т): Пантакайнд-40, таблетки гастрорезистентні по 40 мг із референтним продуктом (R): ПРОТОНІКС® (пантопразол натрію) таблетки гастрорезистентні по 40 мг у здорових, дорослих суб'єктів в умовах застосування ЛЗ після прийому їжі та оцінити біоеквівалентність.</p> <p>Вторинна мета: Контролювати безпеку та переносимість суб'єктів.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності з двома препаратами, у двох послідовностях та з чотирма періодами з одноразовою пероральною дозою з повторним дизайном в умовах застосування ЛЗ після прийому їжі.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Суб'єктів відбирали на основі наступних критеріїв включення та виключення:</p> <p>Критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Здорові, дорослі суб'єкти, особи віком від 18 до 45 років (обидва включно). • Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,50 до 30,00 кг/м² (обидва включно) • Добровільна участь • Надано письмову форму інформованої згоди на участь у дослідженні. • Відсутність маркерів хвороби ВІЛ 1 і 2, вірусу гепатиту В і С. • Відсутність будь-яких значущих захворювань або клінічно значущих відхилень лабораторних досліджень під час скринінгу (будь-які лабораторні значення, що виходять за межі нормальних діапазонів, були оцінені дослідником/лікарем з відповідним обґрунтуванням). • Нормальні показники ЕКГ у 12 відведеннях. • Нормальні показники рентгенографії грудної клітини (задньопередній вигляд) (зроблена протягом останніх 6 місяців). • Відповідність вимогам протоколу. • У випадку жінок: <ul style="list-style-type: none"> o використання жінками з дітородним потенціалом під час дослідження відповідного та ефективного методу контрацепції на думку дослідника(ів), такого як презервативи, сперміцидна пінка, сперміцидне желе, діафрагма, внутрішньоматкові спіралі (ВМС) або утримання; чи o постменопауза протягом щонайменше 1 року, або o хірургічна стерилізація (двостороння перев'язка маткових труб; суб'єкту виконано оваріектомію або гістеректомію). <p>Критерії виключення</p> <ul style="list-style-type: none"> • Госпіталізовані добровольці. • Гіперчутливість до пантопразолу або компонента препарату або будь-якого заміщеного бензimidазолу в анамнезі або ознаки. • Реакції гіперчутливості в анамнезі або ознаки, які можуть включати анафілаксію, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм та кропив'янку. • Ознаки злоякісної пухлини шлунка або її наявність в анамнезі.

	<ul style="list-style-type: none">• Ознаки гострого інтерстиціального нефриту або його наявність в анамнезі.• Ознаки переломів, пов'язаних з остеопорозом або їх наявність в анамнезі.• Ознаки шкірного червоного вовчака та системного червоного вовчака або їх наявність в анамнезі.• Ознаки онкогенності (канцерогенності) або пухлин шлунково-кишкового тракту або їх наявність в анамнезі.• Ознаки поліпів фундальної залози або їх наявність в анамнезі.• Ознаки одночасного застосування препаратів, що містять рилпівірін, метотрексату, антиретровірусних препаратів, варфарину, клопідогрелю, солей заліза, ерлотинібу, дазатинібу, нілотинібу, мікофенолату мофетилу, кетоконазолу/ітраконазолу, тетрагідроканабінол.• Серйозні системні захворювання, судоми, психічні розлади, неврологічні розлади, порушення обміну речовин, порушення харчування та/або алергічні висипання в анамнезі.• Будь-який сімейний анамнез неврологічних розладів.• Звичка вживати багато кофеїну (більше 5 чашок кави або чаю/добу) або тютюну (більше 9 сигарет/біді/сигар на добу).• Досвід вживання алкоголю більше двох одиниць на день (1 одиниця = 30 мл спиртного/або 1 пінта пива).• Труднощі при здачі крові або труднощі з доступом до вен в анамнезі.• Здача крові (одна одиниця або 350 мл) протягом 90 днів до реєстрації у період I.• Звикання до будь-яких рекреаційних наркотиків або наркотична залежність в анамнезі.• Участь у будь-якому клінічному дослідженні протягом останніх 90 днів.• Незвичайна або ненормальна дієта з будь-якої причини принаймні за 48 годин до реєстрації кожного періоду, напр. піст з релігійних міркувань.• Вживання їжі або напоїв, що містять алкоголь, ксантинових продуктів (шоколад, чай, кава, кола або енергетичні напої), сигарети та тютюнові вироби принаймні за 48 годин перед реєстрацією кожного періоду.• Використання будь-яких ліків, що відпускаються за рецептом або безрецептурних препаратів (наприклад, препаратів від застуди, антацидних препаратів, вітамінів або продуктів природного походження тощо) протягом 14 днів до реєстрації у період I та небажання утримуватися від цього протягом всього часу дослідження.• Вживання грейпфрута або цитрусових, подібних грейпфруту (ліметта/солодкий лайм) або соку принаймні за 48 годин до реєстрації кожного періоду.• Зневоднення в анамнезі внаслідок діареї, блювоти або будь-якої іншої причини протягом 24 годин до реєстрації кожного періоду.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> Використання лікарських засобів, які, як відомо, суттєво індукують або пригнічують ферменти, що метаболізують ліки, протягом 14 днів до реєстрації періоду-I і не бажають утримуватися від цього протягом всього періоду дослідження. Позитивні результати тесту на наявність наркотичних речовин (бензодіазепіни, кокаїн, опіюїди, амфетаміни, канабіноїди та барбітурати) у сечі під час перевірки кожного періоду. Позитивні результати дихального тесту на наявність алкоголю, проведеного під час реєстрації кожного періоду. Жінка-доброволець демонструє позитивний тест на вагітність. Вагітні жінки-добровольці, ті, хто годують груддю або які, ймовірно, завагітніють під час дослідження. <p>Жінки-добровольці, які використовували імплантовані або ін'єкційні гормональні контрацептиви в будь-який час протягом 6 місяців до дослідження або використовували гормональні контрацептиви протягом 14 днів до введення дози.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>T: Пантакайнд-40, таблетки гастрорезистентні по 40 мг (Пантопразол натрію, гастрорезистентні таблетки USP 40 мг) Одноразова пероральна доза однієї таблетки 40 мг таблетка <i>Примітка: T приймали з приблизно 240 мл води</i></p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>R: ПРОТОНІКС[®] (Пантопразол натрію) таблетки гастрорезистентні по 40 мг Одноразова пероральна доза однієї таблетки 40 мг таблетка <i>Примітка: R приймали з приблизно 240 мл води</i></p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Суб'єктів було перевірено, чи приймали вони будь-які супутні ліки перед реєстрацією у кожен період, також вони не приймали жодних супутніх ліків. Протягом усієї клінічної фази жоден із суб'єктів не приймав жодних супутніх ліків, крім двох суб'єктів, а саме С19 та С14. Проте обидва суб'єкти були вилучені з дослідження через побічні реакції та не включені до статистичного аналізу.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Фармакокінетичні параметри C_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, $AUC_{%extra_obs}$, T_{max}, $T_{1/2}$ і K_{el}, були розраховані за допомогою програмного забезпечення Phoenix WinNonlin[®] версії 8.0 для пантопразолу.</p> <p>Якщо внутрішньосуб'єктне стандартне відхилення референтного продукту (S_{WR}) $\geq 0,294$ [Внутрішньосуб'єктна варіабельність референтного продукту $\geq 30\%$], тоді оцінка біоеквівалентності буде визначена за допомогою референтного критерію масштабованої середньої біоеквівалентності.</p> <p>а) Точкові оцінки (співвідношення середнього геометричного досліджуваного/референтного продукту) повинні знаходитися в межах 80,00%-125,00%.</p> <p>б) 95% верхня довірча межа для $\frac{[\bar{Y}_T - \bar{Y}_R]^2}{\theta s^2_{WR}}$ має бути ≤ 0, де $\theta = (Ln(1,25)/\sigma W0)^2$ і $\sigma W0 = 0,25$ (нормативний показник).</p> <p>Якщо внутрішньосуб'єктне стандартне відхилення референтного продукту (SWR) $< 0,294$ [Внутрішньосуб'єктна варіабельність референтного продукту $< 30\%$], тоді оцінка біоеквівалентності буде визначена з використанням критеріїв біоеквівалентності нижче середнього.</p> <ul style="list-style-type: none"> 90% довірчий інтервал для співвідношення геометричних середніх найменших квадратів між лікарськими препаратами для логарифмічно-перетворених ФК параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf}

	має бути в межах від 80,00% до 125,00% для встановлення біоеквівалентності пантопразолу.
17. Критерії оцінки безпеки	Було проведено детальне медичне обстеження, включаючи історію хвороби, фізикальне, системне обстеження, основні показники стану організму. Під час скринінгу досліджували рентгенограму грудної клітини, лабораторні дослідження та ЕКГ у 12 відведеннях. Оцінку безпеки також проводили під час реєстрації суб'єкта під час дослідження та виписки шляхом реєстрації основних показників сану організму у період дослідження. Навіть уповноважені дослідники постійно контролювали особливі вказівки та запобіжні заходи, побічні реакції та протипоказання.
18. Статистичні методи	Зведені статистичні дані, дисперсійний аналіз (ANOVA), внутрішньосуб'єктне стандартне відхилення референтного препарату (S_{WR}), 90% довірчий інтервал, 95% довірча межа та аналізу співвідношення, інтрасуб'єктна варіабельність та потужність були розраховані для пантопразолу. Середнє геометричне та співвідношення середніх розраховані для пантопразолу. Дисперсійний аналіз (ANOVA) був розрахований для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ пантопразолу. Всі статистичні аналізи для Пантопразолу були зроблені за допомогою PROC MIXED від SAS® Release 9.4.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні характеристики 40 учасників, які завершили дослідження: Демографічні характеристики [від мінімуму до максимуму] Вік (роки) — 21-44 роки Вага (кг) — 51,2-83,2 кг Зріст (см) — 159,0-178,0 см ІМТ (кг/м ²) — 18,65-29,90 кг/м ²
20. Результати ефективності	90% довірчі інтервали для співвідношення геометричних середніх найменших квадратів між лікарськими препаратами для логарифмічно-перетворених ФК параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ були оцінені для критеріїв біоеквівалентності, як визначено в протоколі для Пантопразолу. Інтрасуб'єктна варіабельність становила >30% для C_{max} , AUC_{0-t} . Таким чином, для цих двох параметрів застосовувалися масштабована середня біоеквівалентність референтного критерію, а C_{max} , AUC_{0-t} відповідали критеріям біоеквівалентності. Інтрасуб'єктна варіабельність $AUC_{0-\infty}$ становила <30%. Отже, для визначення параметра $AUC_{0-\infty}$, який був визнаний біоеквівалентним, використовувався підхід середніх критеріїв біоеквівалентності.
21. Результати безпеки	Під час дослідження п'ять (05) суб'єктів повідомляли про шість (06) побічних реакцій (ПР). Серед 05 побічних реакцій, 01 побічна реакція одного суб'єкта була повідомлена під час дослідження, у період 1. Про одну (01) побічну реакцію одного суб'єкта повідомлялося під час вимивання періоду 1 дослідження. Протягом періоду 3 було повідомлено про одну (01) побічну реакцію одного суб'єкта. Три (03) побічні реакції у трьох суб'єктів після дослідження були виявлені як лабораторні відхилення. Чотири (04) побічні реакції мали легку інтенсивність, а два (02) – помірну інтенсивність. У дослідженні не було зареєстровано серйозних побічних реакцій або смертності. З огляду на побічні реакції, що спостерігалися, обидва продукти добре переносилися. Загалом досліджувані продукти були безпечними та добре переносилися після одноразової пероральної дози 40 мг при введенні здоровим добровольцям в умовах після прийому їжі.
22. Висновок	На основі статистичного аналізу досліджуваний продукт був

(заклучення)	біоеквівалентним референтному продукту, а первинні параметри фармакокінетики C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ відповідали критеріям біоеквівалентності пантопразолу, визначеним протоколом. На основі отриманих результатів було зроблено висновок, що Пантакайд-40, таблетки гастрорезистентні по 40 мг компанії Манкайд Фарма Лімітед, Індія, є біоеквівалентним ПРОТОНІКС® (пантопразол натрію) таблеткам гастрорезистентним по 40 мг компанії Вієт Фармасьютікалз ЛЛС, дочірньої компанії Пфайзер, Філадельфія, штат Пенсільванія 19101 на 40 здорових дорослих суб'єктах в умовах застосування ЛЗ після прийому їжі.
Заявник (Власник реєстраційного посвідчення)	Президент ТОВ «Солошенс Інтернешл» /Підпис/ Тараса Іванівна /М.П./

