

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<b>Трівонор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг</b>				
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
<p>Обґрунтування: 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 [зі змінами, чинна редакція]) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС доклінічні дослідження не вимагаються.</p>					
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)	 <hr/> <p>(підпис) Гаврилко О.А. (П. І. Б.)</p> 

## Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>Трівонор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг</b>			
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія			
3. Виробник	Виробництво готової лікарської форми, первинна та вторинна упаковка, контроль серії, випуск серії: Сінтон Хіспанія, С.Л.			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	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, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльне дослідження біодоступності одноразової дози таблеток 20 мг пароксетину у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі натщесерце, 025/108/00			
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність			
7. Період проведення клінічного випробування	з 07.11.2000 по 15.12.2000 1 період: 16-22.11.2000 (перша група) 18-24.11.2000 (друга група) 2 період: 07-13.12.2000 (перша група) 09-15.12.2000 (друга група)			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка			
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість досліджуваних 44+4 (47 – взяли участь у дослідженні, 46 – включено до статистичного аналізу).			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було оцінити та порівняти відносну біодоступність і, отже, біоеквівалентність двох препаратів Пароксетин таблетки 20 мг та Дероксат <sup>®</sup> 20 мг таблетки після прийому одноразової пероральної дози натщесерце.			
11. Дизайн клінічного випробування	Порівняльне, рандомізоване, дво-періодне, перехресне дослідження.			
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статей, віком від 18 до 45 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) у діапазоні 19-28 кг/м <sup>2</sup> включно, які надали письмову інформовану згоду; здорові за результатами оцінки медичного анамнезу, ЕКГ, вимірювання вітальних показників, за результатами лабораторного та фізикального обстежень, що визначали відповідальний дослідник/співдослідник.			

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Пароксетин таблетки 20 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Дероксат <sup>®</sup> таблетки 20 мг
15. Супутня терапія	Впродовж проведення даного випробування здоровими добровольцями не повідомлялося про застосування супутньої терапії/лікарського засобу.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>З метою доведення біоеквівалентності розраховані 90% довірчі інтервали співвідношення T/R для геометричних середніх фармакокінетичних параметрів <math>AUC_t</math> та <math>C_{max}</math> повинні бути в межах діапазону 80,00%–125,00%.</p> <p>Скорочення: <math>AUC_t</math> — площа під кривою залежності «концентрація в плазмі–час», розрахована від нульової точки до останньої вимірюваної концентрації або часу останнього відбору крові <math>t</math>, у залежності від того, що настане раніше (нг·год/мл); <math>C_{max}</math> — величина максимальної концентрації в плазмі (нг/мл); R — референтний лікарський засіб; T — тестовий лікарський засіб.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Оцінювали за допомогою клінічних обстежень, оцінки життєво важливих показників, електрокардіограми на 12 відведень (ЕКГ), клінічних лабораторних показників (наприклад, гематологія, біохімія, аналіз сечі), включаючи негативні тести на ВІЛ, гепатит В та гепатит С а також негативний скринінг щодо алкоголю та зловживання наркотиками та негативний тест на вагітність (для жінок-добровольців), моніторинг побічних явищ та суб'єктивна симптоматика.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичний та статистичний аналіз проведений за допомогою SAS. Для тестового та референтного лікарських засобів усі фармакокінетичні параметри представлено за допомогою описової статистики (мінімальне значення, максимальне значення, медіана, середнє арифметичне, стандартне відхилення та коефіцієнт варіабельності). Дисперсійний аналіз (ANOVA) включав «послідовність», «добровольця, включеного в послідовність», «період» і «препарат» та був проведений для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>AUC_t</math>, <math>AUC_{inf}</math> і <math>C_{max}</math> та неперетворених даних для <math>AUC_t</math>, <math>AUC_{inf}</math>, <math>C_{max}</math>, <math>T_{max}</math>, <math>\lambda</math> і <math>T_{1/2}</math>. <math>T_{max}</math> проаналізовано з використанням непараметричного критерія. 90% довірчі інтервали співвідношення T/R геометричних середніх <math>AUC_t</math>, <math>AUC_{inf}</math> і <math>C_{max}</math> розраховано з використанням середніх найменших квадратів та стандартних помилок методу ANOVA.</p> <p>Скорочення: <math>AUC_t</math> — площа під кривою «концентрація в плазмі – час», розрахована від нульової точки до останньої</p>

	<p>вимірюваної концентрації або часу останнього відбору крові <math>t</math>, у залежності від того, що настане раніше (нг·год/мл); <math>AUC_{inf}</math> — площа під кривою «концентрація в плазмі – час», розрахована від нульової точки до нескінченності; <math>C_{max}</math> — величина максимальної концентрації в плазмі (нг/мл); <math>\lambda</math> — константа швидкості термінальної елімінації (1/год); <math>T_{1/2}</math> — термінальний період напіввиведення (год); <math>T_{max}</math> — час досягнення максимальної концентрації в плазмі (год); <math>T</math> — тестовий лікарський засіб; <math>R</math> — референтний лікарський засіб</p>																	
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Досліджувана група складалася з 46 добровольців (23 – чоловічої статі, 23 – жіночої статі) віком від 18 до 44 років (середній показник 23,0), зростом 158,5-192,5 см (середній показник 172,0), вагою від 48,0 до 98,4 кг (середній показник 67,6). 38 досліджуваних не курили, 8 добровольців викарлювали до 10 цигарок на день.</p> <p>Досліджувані мали гарне самопочуття, що визначали анамнез хвороби, фізичний огляд (включаючи життєво важливі показники), електрокардіограму (ЕКГ на 12 відведень) та звичайні клінічні лабораторні дослідження (аналіз крові, аналіз сечі), включаючи негативні тести на ВІЛ, гепатит В та гепатит С а також негативний скринінг щодо алкоголю та зловживання наркотиками та негативний тест на вагітність (для жінок-добровольців).</p>																	
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Результати аналізу біоеквівалентності за рівнем пароксетину в плазмі крові (порівняння Пароксетин таблетки 20 мг (Т) та Дероксат® таблетки 20 мг (R))</b></p> <table border="1" data-bbox="767 1263 1457 1803"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр (N/N)</th> <th colspan="2">Геометричні середні / Арифметичні середні (CV%)</th> </tr> <tr> <th>Референтний лікарський засіб (R)</th> <th>Тестовий лікарський засіб (T)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>AUC_{(t)}</math> (нг·год/мл)</td> <td>42,042 / 1,1348 (35,30)</td> <td>42,551 / 1,1120 (35,30)</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{inf}</math> (нг·год/мл)</td> <td>46,248 / 1,0595 (38,78)</td> <td>46,235 / 1,0459 (38,78)</td> </tr> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td>2,816 / 0,9082 (32,21)</td> <td>2,731 / 0,8939 (32,21)</td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}^*</math> (год)</td> <td>5,00 (0,50-8,07)</td> <td>5,00 (1,00-7,00)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* – представлено як медіана та діапазон</p> <p>Співвідношення досліджуваного та референтного (T / R) геометричних засобів ЛЗ (GMR) та відповідні 90% довірчі інтервали для логарифмічно перетворених параметрів <math>AUC_{72}</math> та <math>C_{max}</math> містилися в межах прийняття біоеквівалентності 80,00% - 125,00%.</p>	Параметр (N/N)	Геометричні середні / Арифметичні середні (CV%)		Референтний лікарський засіб (R)	Тестовий лікарський засіб (T)	$AUC_{(t)}$ (нг·год/мл)	42,042 / 1,1348 (35,30)	42,551 / 1,1120 (35,30)	$AUC_{inf}$ (нг·год/мл)	46,248 / 1,0595 (38,78)	46,235 / 1,0459 (38,78)	$C_{max}$ (нг/мл)	2,816 / 0,9082 (32,21)	2,731 / 0,8939 (32,21)	$T_{max}^*$ (год)	5,00 (0,50-8,07)	5,00 (1,00-7,00)
Параметр (N/N)	Геометричні середні / Арифметичні середні (CV%)																	
	Референтний лікарський засіб (R)	Тестовий лікарський засіб (T)																
$AUC_{(t)}$ (нг·год/мл)	42,042 / 1,1348 (35,30)	42,551 / 1,1120 (35,30)																
$AUC_{inf}$ (нг·год/мл)	46,248 / 1,0595 (38,78)	46,235 / 1,0459 (38,78)																
$C_{max}$ (нг/мл)	2,816 / 0,9082 (32,21)	2,731 / 0,8939 (32,21)																
$T_{max}^*$ (год)	5,00 (0,50-8,07)	5,00 (1,00-7,00)																

	<p>За результатами непараметричного аналізу фармакокінетичного параметру <math>T_{max}</math> не виявлено значущої відмінності між тестовим та референтним досліджуваними лікарськими засобами.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Всього було зареєстровано 5 побічних реакцій у 4 досліджуваних. У здорових добровольців, які отримували тестовий лікарський засіб, зареєстровано 3 побічних явища (ПЯ) (головний біль, пітливість, непритомність). У здорових добровольців, які отримували референтний лікарський засіб, зафіксовано 2 ПЯ (травма руки, діарея). Виникнення головного болю, пітливості та діареї можна пов'язати із застосуванням досліджуваних засобів. Травма руки, непритомність були оцінені дослідником як не пов'язані з досліджуваним препаратом ПЯ.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Біоеквівалентність продемонстрована між досліджуваним лікарським засобом Пароксетин таблетки по 20 мг та референтним лікарським засобом Дероксат® таблетки по 20 мг у здорових добровольців при прийомі натщесерце.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p style="text-align: center;">         (підпис)  <u>Гаврилко О.А.</u>        (П. І. Б.)     </p>

