


Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<b>Диметилфумарат-Віста, капсули з модифікованим вивільненням по 120 мг, по 10 капсул у блістері; по 2 блістери в картонній коробці або по 240 мг, по 10 капсул у блістері; по 6 блістерів в картонній коробці</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>Власні доклінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генериком із доведеною біоеквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу Текфідера, капсули з модифікованим вивільненням по 240 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).</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	-
б) 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)	

Звіт про клінічне випробування №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Диметилфумарат-Віста, капсули з модифікованим вивільненням по 120 мг, по 10 капсул у блістері; по 2 блістери в картонній коробці або по 240 мг, по 10 капсул у блістері; по 6 блістерів в картонній коробці					
2. Заявник	ТОВ «Фармацевтична компанія Віста», Україна					
3. Виробник	<p><i>Виробництво готової лікарської форми, первинна та вторинна упаковка, контроль серії, випуск серії:</i> Сінтон Чилі Лтда., Чилі</p> <p><i>Первинна та вторинна упаковка, контроль серії, випуск серії:</i> Сінтон Хіспанія, С. Л., Іспанія</p> <p><i>Контроль серії:</i> Квінта-Аналітіка с.р.о., Чеська Республіка</p> <p><i>Контроль серії:</i> ІТЕСТ плюс, с.р.о., Чеська Республіка</p> <p><i>Контроль серії:</i> Лабор Л+С АГ, Німеччина</p>					
4. Проведені дослідження:	<table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">так</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">ні</td> <td style="text-align: center;">якщо ні, обґрунтувати</td> </tr> </table>	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
<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, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване, двофазне, двоперіодне, двопослідовне, із використання одноразової дози, перехресне порівняльне дослідження біоеквівалентності Диметилфумарату, капсул із модифікованим вивільненням по 240 мг з Tecfidera® 240 мг, твердими капсулами у здорових дорослих добровольців чоловічого та жіночого полу в умовах					

	голодування
6. Фаза клінічного випробування	-
7. Період проведення клінічного випробування	Період 1: з 18.11.2014 по 19.11.2014 Період 2: з 26.11.2014 по 27.11.2014
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована:80 фактична: 75
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності між тестованим продуктом та референтним продуктом
11. Дизайн клінічного випробування	Перехресне порівняльне дослідження
12. Основні критерії включення	Було вирішено включати здорових осіб, які не курять, дорослих, чоловіків та не вагітних жінок у віці від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) в межах від 18,5 кг/м <sup>2</sup> до 30 кг/м <sup>2</sup> , хто надав свою письмову інформовану згоду і хто готовий дотримуватися вимог протоколу. Випробуваних було включено до дослідження, коли головний дослідник визначив та прийняв наступний скринінг-тест: тест на алкоголь (подих), демографічне обстеження, індекс маси тіла (ІМТ), клінічний анамнез, фізикальне обстеження (включаючи оцінку життєво важливих ознак), ЕКГ, клінічні лабораторні тести [гемограма, біохімія, скринінг на інфекційні захворювання (ВІЛ, гепатит В та гепатит С), загальний аналіз сечі та аналіз сечі на наркотики], жінок перевіряли на вагітність визначенням бета-сироватки крові ( $\beta$ ) – ХГЧ, коли вони відповідали критеріям включення і жодному з критеріїв виключення. Усі суб'єкти, які були залучені до

	дослідження, були здоровими чоловіками та невагітними жінками у віці від 18 до 42 років та в межах індексу маси тіла (ІМТ) від 18,52 кг/м <sup>2</sup> до 29,94 кг/м <sup>2</sup>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Диметилфумарат, капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг виробництва Сінтон Чилі Лтда., Чилі
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Текфідера, капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінку біоеквівалентності проводили шляхом порівняння фармакокінетичних параметрів випробуваного продукту (А): Диметилфумарат, капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг (виробник: Сінтон Чилі Лтда., Чилі) з референтним продуктом (В): Текфідера, капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг</p> <p>Біоеквівалентність встановлена, якщо 90% довірчі інтервали для співвідношення досліджуваного та референтного лікарських засобів для <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math> знаходяться в межах діапазону 80,00-125,00% для монометилфумарату.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала моніторинг побічних явищ, оцінку фізичного стану, оцінку самопочуття, оцінку життєво важливих ознак, ЕКГ та клінічні лабораторні тести
18. Статистичні методи	Для первинних кінцевих точок: ANOVA проводили для Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-inf}$ для монометилфумарату. Середні розбіжності $T_{max}$ між

	<p>досліджуваними продуктами виявляли використовуючи непараметричний тест Вілкоксона.</p> <p>90% довірчий інтервал був побудований для співвідношення найменшої геометричної середньої площі тестового та еталонного продукту, отриманої з Lp-трансформованих фармакокінетичних параметрів C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> та AUC<sub>0-inf</sub>. Вся фармакокінетика та статистичний аналіз виконувались із застосуванням SAS® 9.2</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові чоловіки та невагітні жінки у віці від 18 до 42 років та в межах індексу маси тіла (ІМТ) від 18,52 кг/м <sup>2</sup> до 29,94 кг/м <sup>2</sup>
20. Результати ефективності	Дані 75 суб'єктів були враховані для фармакокінетичного та статистичного аналізу. 90% довірчих інтервалів первинних параметрів, трансформованих Lp для монометилфумарату відповідають поточним вимогам.
21. Результати безпеки	Всього було зареєстровано шістнадцять (16) побічних реакцій протягом клінічної фази дослідження, з яких чотирнадцять (14) побічних реакцій, ймовірно, були пов'язані з досліджуваним препаратом, одна (1) подія не була пов'язана з досліджуваним препаратом, а одна (01) подія, можливо, пов'язана з досліджуваним препаратом. Всі побічні явища були легкої та середньої тяжкості та були вирішені. Жодних серйозних побічних явищ протягом періодів дослідження не спостерігалось.
22. Висновок (заключення)	Біоеквівалентність між досліджуваним лікарським засобом Диметилфумарат, капсули з модифікованим вивільненням, по 240 мг виробництва Сінтон Чилі

Лтда., Чилі та референтним продуктом Текфідера, капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг було продемонстровано в цьому дослідженні.

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)





Звіт про клінічне випробування №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Диметилфумарат-Віста, капсули з модифікованим вивільненням по 120 мг, по 10 капсул у блістері; по 2 блістери в картонній коробці або по 240 мг, по 10 капсул у блістері; по 6 блістерів в картонній коробці					
2. Заявник	ТОВ «Фармацевтична компанія Віста», Україна					
3. Виробник	<p><i>Виробництво готової лікарської форми, первинна та вторинна упаковка, контроль серії, випуск серії:</i> Сінтон Чилі Лтда., Чилі</p> <p><i>Первинна та вторинна упаковка, контроль серії, випуск серії:</i> Сінтон Хіспанія, С. Л., Іспанія</p> <p><i>Контроль серії:</i> Квінта-Аналітіка с.р.о., Чеська Республіка</p> <p><i>Контроль серії:</i> ІТЕСТ плюс, с.р.о., Чеська Республіка</p> <p><i>Контроль серії:</i> Лабор Л+С АГ, Німеччина</p>					
4. Проведені дослідження:	<table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">так</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">ні</td> <td style="text-align: center;">якщо ні, обґрунтувати</td> </tr> </table>	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
<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	Рандомізоване, двофазне, двоперіодне, двопослідовне, із використання одноразової дози, перехресне порівняльне дослідження біоеквівалентності Диметилфумарату, капсул із модифікованим вивільненням по 240 мг з Tecfidera® 240 мг, твердими капсулами у здорових дорослих добровольців чоловічого та жіночого полу натлі					

	прийому їжі
6. Фаза клінічного випробування	-
7. Період проведення клінічного випробування	Період 1: з 20.09.2014 по 21.09.2014 Період 2: з 29.09.2014 по 30.09.2014
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована:80 фактична: 77
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності між тестованим продуктом та референтним продуктом
11. Дизайн клінічного випробування	Перехресне порівняльне дослідження
12. Основні критерії включення	<p>Було вирішено включати здорових осіб, які не курять, дорослих, чоловіків та не вагітних жінок у віці від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) в межах від 18,5 кг/м<sup>2</sup> до 30 кг/м<sup>2</sup>, хто надав свою письмову інформовану згоду і хто готовий дотримуватися вимог протоколу. Випробуваних було включено до дослідження, коли головний дослідник визначив та прийняв наступний скринінг-тест: тест на алкоголь (подих), демографічне обстеження, індекс маси тіла (ІМТ), клінічний анамнез, фізикальне обстеження (включаючи оцінку життєво важливих ознак), ЕКГ, клінічні лабораторні тести [гемограма, біохімія, скринінг на інфекційні захворювання (ВІЛ, гепатит В та гепатит С), загальний аналіз сечі та аналіз сечі на наркотики], жінок перевіряли на вагітність визначенням бета-сироватки крові (β) – ХГЧ, коли вони відповідали критеріям включення і жодному з критеріїв виключення. Усі суб'єкти, які були залучені до дослідження, були здоровими чоловіками та невагітними жінками у</p>

	віці від 19 до 40 років та в межах індексу маси тіла (ІМТ) від 18,69 кг/м <sup>2</sup> до 29,67 кг/м <sup>2</sup>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Диметилфумарат, капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг виробництва Сінтон Чилі Лтда., Чилі
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Текфідера, капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінку біоеквівалентності проводили шляхом порівняння фармакокінетичних параметрів випробуваного продукту (А): Диметилфумарат, капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг (виробник: Сінтон Чилі Лтда., Чилі) з референтним продуктом (В): Текфідера, капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг</p> <p>Біоеквівалентність встановлена, якщо 90% довірчі інтервали для співвідношення досліджуваного та референтного лікарських засобів для <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math> знаходяться в межах діапазону 80,00-125,00% для монометилфумарату.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала моніторинг побічних явищ, оцінку фізичного стану, оцінку самопочуття, оцінку життєво важливих ознак, ЕКГ та клінічні лабораторні тести
18. Статистичні методи	<p>Для первинних кінцевих точок: ANOVA проводили для Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math> для монометилфумарату. Середні розбіжності <math>T_{max}</math> між досліджуваними продуктами виявляли використовуючи непараметричний тест Вілкоксона.</p> <p>90% довірчий інтервал був побудований для співвідношення</p>

	найменшої геометричної середньої площі тестового та еталонного продукту, отриманої з Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C <sub>max</sub> , AUC <sub>0-t</sub> та AUC <sub>0-inf</sub> . Вся фармакокінетика та статистичний аналіз виконувались із застосуванням SAS® 9.2
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові чоловіки та невагітні жінки у віці від 18 до 42 років та в межах індексу маси тіла (ІМТ) від 18,69 кг/м <sup>2</sup> до 29,67 кг/м <sup>2</sup>
20. Результати ефективності	Всі концентрації у плазмі суб'єкта 35 в II періоді були нижче нижньої межі кількісного визначення (BLQ). Оскільки значних клінічних спостережень не було, дані суб'єкта номер 35 були враховані для фармакокінетичного та статистичного аналізу. Отже, дані 77 суб'єктів були враховані для фармакокінетичного та статистичного аналізу. Однак статистичний аналіз також був проведений, не враховуючи суб'єкт номер 35 з інформаційною метою.
21. Результати безпеки	Всього було зареєстровано вісім (08) побічних реакцій протягом клінічної фази дослідження, з яких чотири (04) побічні реакції, ймовірно, були пов'язані з досліджуваним препаратом, три (03) події були не пов'язані між собою та одна (01) подія можливо, була пов'язана з досліджуваним препаратом. Всі побічні явища були легкої та середньої тяжкості та були вирішені. Жодних серйозних побічних явищ протягом періодів дослідження не спостерігалось.
22. Висновок (заключення)	Біоеквівалентність між досліджуваним лікарським засобом Диметилфумарат, капсули з модифікованим вивільненням, по 240 мг виробництва Сінтон Чилі Лтда., Чилі та референтним продуктом Текфідера, капсули з модифікованим вивільненням по

240 мг було продемонстровано в цьому дослідженні.

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)

