

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):

**ЛЗ СліпНорм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 15 мг, виробництва ТОВ "Фармтехнологія", Республіка Білорусь.**

1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація

**ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ**

2) проведені дослідження  так  ні якщо ні, обґрунтувати :

(інформація від виробника в оригіналі в 1.5.2 модуля 1)

ЛЗ СліпНорм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 15 мг, виробництва ТОВ "Фармтехнологія", Республіка Білорусь при проведенні державної реєстрації в Україні буде проходити за процедурою як генеричний ЛЗ. Враховуючи лист-декларацію стосовно вибору референтного ЛЗ від виробника (додаток 1). референтним препаратом визнано :

Референтний ЛЗ **DONORMYL, 15 mg, таблетки, вкриті оболонкою; виробник: Bristol-Myers Squibb, Франція** (на момент проведення дослідження біоеквівалентності 2015 рік); (в даний час виробник: **УПСА САС, Франція**) заявник: **UPSA SAS, Франція**.

В Україні зареєстрований під назвою **ДОНОРМІЛ** таблетки, вкриті оболонкою, 15 мг, виробник **УПСА САС, Франція**. Заявник **УПСА САС, Франція**. Р.П UA/7213/02/01 від 22.07.2019.

Представляємо коротку довідку яка містить відомості стосовно якісного та кількісного складу діючих та допоміжних речовин, лікарської форми та профілю безпека-ефективність порівняно з референтним ЛЗ .

**Якісний та кількісний склад діючих та допоміжних речовин**

<b>СліпНорм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 15 мг виробництва ТОВ "Фармтехнологія", Республіка Білорусь.</b>	<b>Референтний ЛЗ DONORMYL, 15 мг, таблетки, вкриті оболонкою виробник: УПСА САС, Франція; заявник: УПСА САС, Франція. Початкове затвердження 1987 (Франція)</b>  В Україні зареєстрований під назвою <b>ДОНОРМІЛ</b> таблетки, вкриті оболонкою, 15 мг. Виробник <b>УПСА САС, Франція</b> . Заявник <b>УПСА САС, Франція</b> . Р.П UA/7213/02/01 від 22.07.2019
<b>Назва ДР</b>  доксиламіну сукцинат 15 мг	<b>Назва ДР</b>  доксиламіну сукцинат 15 мг
<b>Назва допоміжної(их) речовини (речовин)</b> целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, лактоза, моногідрат, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний; склад оболонки: гіпромелоза, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь (макрогол) 6000.	<b>Назва допоміжної(их) речовини (речовин)</b> целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; магнію стеарат; лактози моногідрат; гіпромелоза; макрогол 6000; барвникова суспензія, до складу якої входять гіпромелоза, титану діоксид (E 171), пропіленгліколь, вода очищена.

Виходячи з вищевикладених даних, СліпНорм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 15 мг, виробництва ТОВ "Фармтехнологія", Республіка Білорусь є ідентичним референтному ЛЗ за діючими речовинами а саме: доксиламіну сукцинат 15 мг, та за складом допоміжних речовин.  
Лікарська форма:

СліпНорм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 15 мг виробництва ТОВ "Фармтехнологія", Республіка Білорусь.	Референтний ЛЗ DONORMYL, 15 мг, таблетки, вкриті оболонкою виробник: УПСА САС, Франція; заявник: УПСА САС, Франція. Початкове затвердження 1987 (Франція)  В Україні зареєстрований під назвою ДОНОРМІЛ таблетки, вкриті оболонкою, 15 мг. Виробник УПСА САС, Франція. Заявник УПСА САС, Франція. Р.П UA/7213/02/01 від 22.07.2019.
таблетки, вкриті плівковою оболонкою	таблетки, вкриті оболонкою

#### Фармакотерапевтична група.

СліпНорм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 15 мг виробництва ТОВ "Фармтехнологія", Республіка Білорусь.	Референтний ЛЗ DONORMYL, 15 мг, таблетки, вкриті оболонкою виробник: УПСА САС, Франція; заявник: УПСА САС, Франція. Початкове затвердження 1987 (Франція)  В Україні зареєстрований під назвою ДОНОРМІЛ таблетки, вкриті оболонкою, 15 мг. Виробник УПСА САС, Франція. Заявник УПСА САС, Франція. Р.П UA/7213/02/01 від 22.07.2019.
Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ: R06AA09. Інші снодійні та седативні засоби. Код АТХ: N05CM.	Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ R06A A09.  Снодійні та седативні засоби. Код АТХ N05C M.

#### Фармакологічні властивості

СліпНорм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 15 мг виробництва ТОВ "Фармтехнологія", Республіка Білорусь.	Референтний ЛЗ DONORMYL, 15 мг, таблетки, вкриті оболонкою виробник: УПСА САС, Франція; заявник: УПСА САС, Франція. Початкове затвердження 1987 (Франція)  В Україні зареєстрований під назвою ДОНОРМІЛ таблетки, вкриті оболонкою, 15 мг. Виробник УПСА САС, Франція. Заявник УПСА САС, Франція. Р.П UA/7213/02/01 від 22.07.2019
<p><b>Фармакодинамічні властивості.</b> Доксиламіну сукцинат є блокатором H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів класу етаноламінів, що має седативний та атропіноподібний ефекти. Було продемонстровано, що він зменшує час, необхідний для засинання, а також покращує тривалість і якість сну.</p> <p><b>Фармакокінетичні властивості.</b> Максимальна концентрація у плазмі крові (C<sub>max</sub>) досягається у середньому через 2 години (T<sub>max</sub>) після прийому доксиламіну сукцинату. Середній період напіввиведення з плазми крові (T<sub>1/2</sub>) становить у середньому 10 годин. Доксиламіну сукцинат частково метаболізується у печінці шляхом деметилювання та N-ацетилювання. Період напіввиведення може значно збільшитися в осіб літнього віку або у пацієнтів із нирковою або печінковою недостатністю. Різні метаболіти, що утворюються при розпаді молекули, не є кількісно значущими, оскільки 60 %</p>	<p><b>Фармакодинаміка.</b> Доксиламіну сукцинат є блокатором H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів класу етаноламінів, що має седативний та атропіноподібний ефекти. Було продемонстровано, що він зменшує час, необхідний для засинання, а також покращує тривалість і якість сну.</p> <p><b>Фармакокінетика.</b> Максимальна концентрація у плазмі крові (C<sub>max</sub>) досягається у середньому через 2 години (T<sub>max</sub>) після прийому доксиламіну сукцинату. Середній період напіввиведення з плазми крові (T<sub>1/2</sub>) становить у середньому 10 годин. Доксиламіну сукцинат частково метаболізується у печінці шляхом деметилювання та N-ацетилювання. Період напіввиведення може значно збільшитися в осіб літнього віку або у пацієнтів із нирковою або печінковою недостатністю. Різні метаболіти, що утворюються при розпаді молекули, не є кількісно значущими, оскільки 60 %</p>

застосованої дози виявляється у сечі у формі незміненого доксиламіну.	застосованої дози виявляється у сечі у формі незміненого доксиламіну.
---	---

**Клінічні характеристики.**

<b>СліпНорм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 15 мг виробництва ТОВ "Фармтехнологія", Республіка Білорусь.</b>	<b>Референтний ЛЗ DONORMYL, 15 мг, таблетки, вкриті оболонкою виробник: УПСА САС, Франція; заявник: УПСА САС, Франція. Початкове затвердження 1987 (Франція)</b>  В Україні зареєстрований під назвою ДОНОРМІЛ таблетки, вкриті оболонкою, 15 мг. Виробник УПСА САС, Франція. Заявник УПСА САС, Франція. Р.П UA/7213/02/01 від 22.07.2019
<b>Терапевтичні показання.</b> Періодичне та транзиторне безсоння у дорослих.	<b>Показання.</b> Періодичне та транзиторне безсоння у дорослих.
<b>Профіль безпеки.</b> Рідко розвиваються антихолінергічні ефекти: запор, сухість у роті, порушення акомодатії, сильне серцебиття. Денна сонливість: при розвитку такого ефекту необхідно зменшити дозу. Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж.	<b>Профіль безпеки.</b> Рідко розвиваються антихолінергічні ефекти: запор, сухість у роті, порушення акомодатії, сильне серцебиття. Денна сонливість: при розвитку такого ефекту необхідно зменшити дозу. Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж.

для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань або клінічних досліджень. Результати досліджень біоеквівалентності генериків/гібридів включаються у розділ 5.2.1 модуля 5. Додаткові дані з метою демонстрації еквівалентності профілю безпека-ефективність різних солей, складних ефірів, простих ефірів, ізомерів, сумішей ізомерів, комплексів або похідних діючої речовини референтного лікарського засобу надаються відповідно до структури досьє у форматі ЗТД

2. Фармакологія:  ні

- 1) первинна фармакодинаміка  ні
- 2) вторинна фармакодинаміка  ні
- 3) фармакологія безпеки  ні
- 4) фармакодинамічні взаємодії  ні

3. Фармакокінетика:  ні

- 1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації  ні
- 2) всмоктування  ні
- 3) розподіл  ні
- 4) метаболізм  ні
- 5) виведення  ні
- 6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)  ні
- 7) інші фармакокінетичні дослідження  ні

4. Токсикологія:  ні

- 1) токсичність у разі одноразового введення  ні
- 2) токсичність у разі повторних введень  ні
- 3) генотоксичність:  ні

in vitro  ні

in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)  ні

4) канцерогенність:  ні

довгострокові дослідження  ні

короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості

додаткові дослідження  ні

5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:

вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток  ні

ембріотоксичність  ні

пренатальна і постнатальна токсичність  ні

дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія

6) місцева переносимість  ні

7) додаткові дослідження токсичності:  ні

антигенність (утворення антитіл)  ні

імунотоксичність  ні

дослідження механізмів дії  ні

лікарська залежність  ні

токсичність метаболітів  ні

токсичність домішок  ні

інше

5. Висновки щодо доклінічного вивчення  ні

Голова представництва

ТОВ «Фармтехнологія», Республіка Білорусь  
в Україні



Максименко О. О.

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)**

ЛЗ СліпНорм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 15 мг, виробництва ТОВ "Фармтехнологія", Республіка Білорусь.

2. **Заявник:** ТОВ "Фармтехнологія", Республіка Білорусь.

3. **Виробник:** ТОВ "Фармтехнологія", Республіка Білорусь.

4. **Проведені дослідження:**  так  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:**

Відкрите, рандомізоване дослідження біоеквівалентності лікарського засобу Доксиламіну сукцинат, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 15 мг, виробництва ТОВ «Фармтехнологія», Республіка Білорусь, в порівнянні з еталонним лікарським засобом Донорміл®, таблетки, вкриті оболонкою (містить 15 мг доксиламіну сукцината), виробництва компанії «Bristol-Myers Squibb», Франція, в умовах одноразового прийому натщесерце здоровими дорослими добровольцями (дослідження з перехресним дизайном, з двома періодами, двома послідовностями і двома схемами лікування).

**Кодований номер:** RLS/0615/017.

6. **Фаза клінічного випробування:** Фаза I.

#### **7. Період проведення клінічного випробування:**

Період I: 21/09/2015.

Період II: 28/09/2015.

Завершення дослідження: 06/10/2015.

8. **Країни, де проводилося клінічне випробування:** Індія.

#### **9. Кількість досліджуваних:**

запланована: 28;

фактична: 26 (завершили дослідження).

#### **10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування:**

Первинна мета дослідження: оцінка біоеквівалентності одноразової дози тестованого препарату Доксиламіну сукцинат 15 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва ТОВ «Фармтехнологія», Республіка Білорусь, і референтного препарату Донорміл® 15 мг таблетки, вкриті оболонкою, виробництва Bristol-Myers Squibb, Франція, у здорових дорослих добровольців в умовах натщесерце.

Вторинні мети дослідження: моніторинг небажаних реакцій і забезпечення безпеки суб'єктів; збір інших фармакокінетичних даних тестованого і референтного препаратів.

### **11. Дизайн клінічного випробування:**

Відкрите, рандомізоване, з двома послідовностями, двухперіодне, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразових доз тестованого препарату Доксиламіну сукцинат 15 мг у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, і референтного препарату Донорміл® 15 мг у формі таблеток, вкритих оболонкою, у здорових дорослих добровольців в умовах натщесерце.

### **12. Основні критерії включення:**

- 1) здорові дорослі добровольці у віці від 18 до 45 років включно;
- 2) індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 кг / м<sup>2</sup>;
- 3) жінки: жінки з дітородним потенціалом повинні використовувати прийнятні методи контрацепції протягом усього дослідження: презерватив, інтравагінально спермицид, діафрагма, внутрішньоматкова спіраль або утримання; або жінки, які перенесли хірургічну стерилізацію, двосторонню перев'язку маткових труб (що має бути підтверджено документально);
- 4) добровольці повинні бути здатними розуміти і дотримуватися вимог протоколу;
- 5) добровольці повинні добровільно підписати форму інформованої згоди на участь в дослідженні;
- 6) добровольці повинні бути згідні з проведенням їм фізичного обстеження до і після закінчення дослідження;
- 7) добровольці не повинні бути курцями;
- 8) добровольці повинні бути згодні дотримуватися умов, обумовлених в протоколі, і дотримуватися наступних обмежень:
  - не вживати в їжу продукти і напої, що містять ксантини, наприклад, кава, чай, шоколад або соки, як мінімум за 48 годин до першого прийому препарату до відбору останнього зразка крові;
  - не вживати алкоголь як мінімум за 48 годин до першого прийому препарату до відбору останнього зразка крові;
  - не вживати грейпфрут або продукти / напої, що містять грейпфрут, як мінімум за 7 днів до першого прийому препарату і відбору останнього зразка крові.
- 9) добровольці, які не мають клінічно значущих захворювань / станів в анамнезі і клінічно значущих відхилень за результатами загального фізичного огляду, лабораторних досліджень, ЕКГ в 12 відведеннях, рентгенографії органів грудної клітки або основних показників життєдіяльності.

### **13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії:**

ЛЗ СліпНорм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 15 мг, виробництва ТОВ "Фармтехнологія", Республіка Білорусь.

*Спосіб застосування:* для перорального застосування. Застосовувати за 15-30 хвилин до сну. Рекомендована доза становить 7,5-15 мг на добу (½-1 таблетка на добу). При необхідності дозу можна збільшити до 30 мг на добу (2 таблетки на добу).

Пацієнтам літнього віку та пацієнтам із нирковою або печінковою недостатністю рекомендується зменшити дозу. Тривалість курсу лікування становить 2-5 днів.

Якщо безсоння зберігається довше 5 днів, необхідно проконсультуватися з лікарем щодо доцільності подальшого застосування препарату.

*Сила дії:* доксиламіну сукцинат є блокатором H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів класу етаноламінів, що має седативний та атропіноподібний ефекти. Було продемонстровано, що він зменшує час, необхідний для засинання, а також покращує тривалість і якість сну.

**14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії:**

Референтний ЛЗ DONORMYL, 15 mg, таблетки, вкриті оболонкою; виробник: Bristol-Myers Squibb, Франція (на момент проведення дослідження біоеквівалентності 2015 рік); (в даний час виробник: УПСА САС, Франція) заявник: UPSA SAS, Франція.

**Спосіб застосування:** для перорального застосування. Застосовувати за 15-30 хвилин до сну. Рекомендована доза становить 7,5-15 мг на добу (½-1 таблетка на добу). При необхідності дозу можна збільшити до 30 мг на добу (2 таблетки на добу).

Пацієнтам літнього віку та пацієнтам із нирковою або печінковою недостатністю рекомендується зменшити дозу. Тривалість курсу лікування становить 2-5 днів.

Якщо безсоння зберігається довше 5 днів, необхідно проконсультуватися з лікарем щодо доцільності подальшого застосування препарату.

**Сила дії:** доксиламіну сукцинат є блокатором H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів класу етаноламінів, що має седативний та атропіноподібний ефекти. Було продемонстровано, що він зменшує час, необхідний для засинання, а також покращує тривалість і якість сну.

**15. Супутня терапія:** не застосовується.

**16. Критерії оцінки ефективності:** не застосовується.

**17. Критерії оцінки безпеки:**

Всі добровольці, що прийняли хоча б один з досліджуваних препаратів, були включені в аналіз безпеки. Аналіз безпеки включав оцінку небажаних реакцій, результатів вимірювань життєво важливих функцій і результатів лабораторних досліджень, які проводилися в кінці дослідження і представлених у вигляді зведених таблиць.

**18. Статистичні методи:**

Статистичний аналіз виконувався для фармакокінетичних (ФК) параметрів, використовуючи статистичне програмне забезпечення SAS® (версія 9.3; SAS® Institute Inc., USA).

ФК аналіз був виконаний у відношенні концентрації доксиламіну в плазмі з урахуванням фактичного часу відбору зразків крові з використанням некомпартментної моделі Phoenix WinNonLin® version 6.3 Pharsight. Проводився аналіз для всіх логарифмічно трансформованих ФК параметрів.

Параметри описової статистики, такі як N (число валідних випадків), Mean (середнє арифметичне), SD (стандартне відхилення), Min (мінімальне значення), Max (максимальне значення), Median (медіана), CV (коефіцієнт варіації). Зведені статистичні дані були розраховані для значень концентрації доксиламіну в кожен момент часу, а також для значень фармакокінетичних параметрів тестованого і референтного препаратів. Індивідуальні ФК дані були представлені як в табличному, так і в графічному форматах. Логарифмічно перетворені ФК параметри (C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>) і неперетворені ФК параметри (C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>, T<sub>max</sub>, kel, AUC<sub>0-t</sub> / AUC<sub>0-∞</sub>, t<sub>1/2</sub>) піддавалися статистичній обробці з допомогою процедури PROC GLM програмного забезпечення SAS® (Версія: 9.3; SAS® Institute Inc., USA).

Для нетрансформованого ФК параметра T<sub>max</sub> застосовувався непараметричний критерій Уилкоксона.

У статистичній моделі ANOVA використовувалися наступні фіксовані фактори: послідовність, період, препарат і суб'єкт (в середині послідовності).

Статистичний аналіз застосовувався до всіх логарифмічно перетворених відносин ФК параметрів.

F-тест використовувався для визначення статистичної значущості відмінностей з урахуванням 5% -го рівня значущості (p = 0,05).

2 односторонніх 90% довірчих інтервала для співвідношення середніх значень між тестованим і референтним препаратом розраховані для логарифмічно перетворених значень ФК параметрів (C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>).

**19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо):**

Стать: всі добровольці чоловічої статі.

Вік: від 22 до 39 років. Середній вік: 29.75; стандартне відхилення: 5.20.

Раса: Indian/Asian.

**20. Результати ефективності:** не застосовується.

**21. Результати безпеки:**

Дані всіх добровольців (28 осіб) були включені в аналіз безпеки.

• Відносно артеріального тиску, температури тіла і інших показників життєво важливих функцій не було виявлено будь-яких клінічно значущих змін від початкового моменту і до завершення дослідження.

• Працівниками Державтоінспекції зафіксовано 16 несприятливих явищ:

□ 4 явища легкого ступеня тяжкості в групі випробуваного лікарського засобу,

□ 12 явищ (9 легкого ступеня тяжкості, 3 середнього ступеня тяжкості) в групі еталонного лікарського засобу, причому 4 явища не були пов'язані з еталонним лікарським засобом.

• При оцінці лабораторних параметрів (включаючи гематологічний і біохімічний профіль) не виявлено клінічно значущих відхилень від норми, за винятком виявлення таких відхилень у 5 добровольців. За цими добровольцями проводилося спостереження, також проводився повторний аналіз; отримані в ході повторного аналізу значення показників знаходилися в межах норми.

• Повідомлялося про 1 серйозне несприятливе явище в групі еталонного лікарського засобу, яке мало середню ступінь тяжкості і не було пов'язане з еталонним лікарським засобом.

Несприятливі явища, які були виявлені в ході цього дослідження, відповідали відомому профілю безпеки лікарського засобу. В ході дослідження не було виявлено будь-яких серйозних проблем щодо безпеки випробуваного і еталонного лікарських засобів.

Таким чином, тестований й референтний лікарські засоби добре переносилися в ході дослідження, і не спостерігалось будь-яких нових серйозних ситуацій щодо життєво важливих параметрів, лабораторних параметрів і профілю несприятливих явищ у зв'язку з використанням даних лікарських засобів.

**22. Висновок (заключення):**

Тестований лікарський засіб Доксиламіну сукцинат, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 15 мг, виробництва ТОВ «Фармтехнологія», Республіка Білорусь, є біоеквівалентним еталонному лікарського засобу Донорміл®, таблетки, вкриті оболонкою, (містить 15 мг доксиламіну сукцината), виробництва компанії «Bristol-Myers Squibb», Франція, в умовах прийому натщесерце здоровими дорослими добровольцями. Заявник (власник реєстраційного посвідчення):

Голова представництва  
ТОВ «Фармтехнологія», Республіка Білорусь  
в Україні



Максименко О. О.