

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):	Донекс®
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний однокомпонентний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати <i>Зазначений лікарський засіб відноситься до генеричних препаратів, дослідження із доведеною еквівалентністю до референтного препарату.</i>
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:	
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:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується
3) генотоксичність: in vitro	Не застосовується
in vivo (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
б) 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	Не застосовується

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

(підпис)

*Сороколєтова А. Б.*

(П. І. Б.)



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)	Донекс®
2. Заявник	ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»
3. Виробник	Джеснефарм СА/ Generpharm SA
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводиться або планується реєстрація	Генеричний однокомпонентний лікарський засіб

ACINO UKRAINE LLC,  
a company of Acino Group / Switzerland

V. Havel Blvd, 8, Kyiv, 03124, Ukraine  
Tel./fax: +38 044 281 23 33  
office\_ua@acino.swiss  
www.acino.ua

<p>5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування</p>	<p>Звіт з клінічного дослідження: Код протоколу: дослідження I10073 Одно центрове, рандомізоване, відкрите, двоперіодне, перехресне дослідження біоеквівалентності Донепезилу, таблетки що диспергуються в ротовій порожнині, по 10 мг та Арісетт Евес, таблетки що диспергуються в ротовій порожнині, по 10 мг (референтний лікарський засіб) на здорових добровольцях натще.</p>
<p>6. Фаза клінічного випробування</p>	<p>Дослідження біоеквівалентності (Фаза I)</p>
<p>7. Період проведення клінічного випробування</p>	<p>Період I: з 30 березня 2011 по 7 травня 2011</p>
<p>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</p>	<p>Канада</p>
<p>9. Кількість досліджуваних</p>	<p>До дослідження було включено та рандомізовано 36 суб'єктів (12 жінок та 24 чоловіка) В ході дослідження один суб'єкт відізвав згоду на участь</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Метою цього дослідження було порівняння швидкості та ступеню всмоктування Донепезилу/Донекс® таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, по 10 мг (тестовий продукт) та Арісетт Евес (референтний продукт), який приймався суб'єктами дослідження по одній таблетці що диспергується в ротовій порожнині по 10 мг натще. Вторинними цілями дослідження була оцінка безпеки та переносимості препарату. Всі побічні явища, які сталися під час випробування, були зібрані і систематизовані, додані до фінального звіту клінічного випробування.</p>

11. Дизайн клінічного випробування	Одно центрове, рандомізоване, з одноразовим введенням, відкрите, перехресне дослідження біоеквівалентності.
12. Основні критерії виключення	Здорові добровольці віком від 18 років та старше з індексом маси тіла (BMI) > 18,5 та < 30,0 кг/м <sup>2</sup> , без шкідливих звичок, відсутністю клінічно важливих відхилень, та дотримувались контрацепції під час проведення дослідження
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Донепезил, таблетки що диспергуються в ротовій порожнині, по 10 мг  Спосіб застосування:  Доза: 1 таблетка по 10 мг.  Шлях введення: перорально натще.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Арісепт Евес, таблетки що диспергуються в ротовій порожнині, по 10 мг  Спосіб застосування:  Доза: 1 таблетка по 10 мг.  Шлях введення: перорально натще.
15. Супутня терапія	Супутня терапія не застосовувалася.
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінку біоеквівалентності проводили шляхом порівняння фармакокінетичних параметрів досліджуваного препарату Донепезил, таблетки що диспергуються в ротовій порожнині, по 10 мг та референтного препарату Арісепт Евес, таблетки що диспергуються в ротовій порожнині по 10 мг  Препарати вважались біоеквівалентними якщо 90 % довірчий інтервал (A/B) в моделі ANOVA для співвідношення середніх геометричних параметрів AUC <sub>0-72h</sub> і C <sub>max</sub> для досліджуваного препарату та референтного лікарського засобу знаходиться в діапазоні прийнятності від 80,00% до 125,00%.

ACINO UKRAINE LLC,  
a company of Acino Group / Switzerland

V. Havel Blvd, 8, Kyiv, 03124, Ukraine  
Tel./fax: +38 044 281 23 33  
office\_ua@acino.swiss  
www.acino.ua

<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпека була оцінена під час проведення дослідження по критеріям оцінки безпеки таким як: наявність побічних явищ, виміром життя та важливих показників та виконанням стандартних лабораторних аналізів (Загальний аналіз сечі, Біохімія, Гематологія т. ін.)</p>																				
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Фармакокінетичні параметри були проаналізовані з використанням моделі дисперсійного аналізу (ANOVA). Для виконання дисперсійного аналізу було використано логарифмічно трансформовані данні, які були розраховані для AUC0-72 та Cmax фармакокінетичних показників.</p> <p>Для статистичної обробки зібраних результатів були використані наступні статистичні програми: Statistical analysis system® (SAS®) (version 9.2 for Windows), Pharsight® Knowledgebase Server™ (PKS) (version 4.0.2), and WinNonlin® (version 5.3).</p>																				
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Описова статистика демографічних показників досліджуваних суб'єктів у проведенні фармакокінетичного аналізу (N=35)</p> <table border="1" data-bbox="758 403 965 1624"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>Вік (роки)</th> <th>Зріст (см)</th> <th>Вага (кг)</th> <th>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Значення±SD</td> <td>48±15</td> <td>167,9±9,1</td> <td>69±12,32</td> <td>24,64±2,95</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td>22-69</td> <td>142,5-187,0</td> <td>38,80-102,10</td> <td>19,11-29,20</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>48</td> <td>169,0</td> <td>71,50</td> <td>24,05</td> </tr> </tbody> </table> <p>ІМТ- Індекс маси тіла SD-стандартне відхилення</p>	Параметр	Вік (роки)	Зріст (см)	Вага (кг)	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Значення±SD	48±15	167,9±9,1	69±12,32	24,64±2,95	Діапазон	22-69	142,5-187,0	38,80-102,10	19,11-29,20	Середнє значення	48	169,0	71,50	24,05
Параметр	Вік (роки)	Зріст (см)	Вага (кг)	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )																	
Значення±SD	48±15	167,9±9,1	69±12,32	24,64±2,95																	
Діапазон	22-69	142,5-187,0	38,80-102,10	19,11-29,20																	
Середнє значення	48	169,0	71,50	24,05																	

20. Результати ефективності

Середні фармакокінетичні параметри донепезилу для референтного продукту (Arisepit Евес, таблетки що диспергуються в ротовій порожнині по 10 мг) та досліджуваного продукту (Донепезил, таблетки що диспергуються в ротовій порожнині по 10 мг для 35 суб'єктів узагальнені у наступних таблицях.

Таблиця ІІ.4.2.3-І Зведені фармакокінетичні параметри для Донепезилу (N = 35)

Фармакокінетичні параметри Значення±SD (CV%)	Значення	
	Донепезилу гідрохлорид	Arisepit Евес
N	35	35
AUC <sub>0-72</sub> (ng × год/мл)	405381,32±123500,35 (30,47)	424563,01±137151,50 (32,30)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng × год/мл)	594723,42±208633,22 (35,08)	642561,02±241532,65 (37,59)
C <sub>max</sub> (ng/мл)	14341,27±4567,90 (31,85)	14815,65±6202,88 (41,87)
T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (год)	4,50 (2,0-6,0)	3,67 (1,50-6,02)
K <sub>el</sub> (1/год)	0,0171±0,0041 (23,86)	0,0163±0,0044 (27,05)
T <sub>1/2 el</sub> (год)	42,77±10,03 (23,45)	45,76±13,07 (28,56)

<sup>a</sup> Median  
(Мін. - Макс)



Таблиця 11.4.2.3-2:  $p$ -значення для  $AUC_{0-72}$  та  $C_{max}$  для донепезилу ( $N=35$ )

Параметри	$p$ -значення	
	Показник	Період
$AUC_{0-72}$	0,0152	0,0308
$C_{max}$	0,7915	0,0096

Таблиця 11.4.2.3-3: Співвідношення 90 % геометричних довірчих інтервалів та внутрішньосуб'єктні коефіцієнти варіації для  $AUC_{0-72}$  та  $C_{max}$  для донепезилу ( $N=35$ )

Параметри	Досліджувані продукти (A)	Препарат порівняння (B)	Співвідношення	90 % геометричний довірчий інтервал		Внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації	Міжсуб'єктний коефіцієнт варіації
				Нижня межа	Верхня межа		
$AUC_{0-72}$	Донепезилу гідроклорид	Арісепт Евес	95,94 %	93,34 %	98,60 %	6,78 %	28,02 %
$C_{max}$	Донепезилу гідроклорид	Арісепт Евес	99,27 %	94,73 %	104,02 %	11,60 %	31,02 %

21. Результати безпеки

Під час дослідження не було виявлено загрозуючі життю побічних проявів. Загалом було повідомлено про 55 випадків небажаних побічних проявів у 21 з 36 суб'єктів, що отримали принаймні одну дозу випробовуваного лікарського засобу (безпечка населення). Розподіл за групами лікування такий: 27 побічних проявів повідомило 40,0% (n=14) із 35 суб'єктів які отримали лікування А та про 28 небажаних побічних проявів повідомили 41,7% (n=15) із 36 суб'єктів що отримували лікування В.

Найбільш частими проявами побічних реакцій були «сонливість», «головний біль», про кожен з яких повідомлялося у 16,7% випадків (N=6) за період дослідження. Такий побічний прояв як «Нудота» також з'являвся 13,9% (N=5) суб'єктів які становили безпеку населення. Інші небажані побічні реакції були повідомлені максимум у 11,1% (N=4) суб'єктів а бо менше.

Ступінь тяжкості кожного з побічних проявів оцінювали за такими критеріями: легкій, середній або сильній. Із 55 зареєстрованих побічних проявів 47 були оцінені як легкі, 8 із них як середні. Відповідальний дослідник або спів-дослідник оцінював зв'язок кожної побічної реакції з досліджуваним препаратом використовуючи такі критерії: не пов'язані між собою, віддалені, можливі та ймовірні. Із 55 повідомлених побічних реакцій взаємозв'язок для 31 оцінили як «можливі», 5 як «віддалені» а 19 як «не пов'язані».

Під час дослідження не було зафіксовано смертельних випадків. Однак, суб'єкт № 12 повідомив про «Непередбачувану вагітність» під час дослідження, даний випадок було оцінено, як серйозне побічне явище. При додатковому огляді лікар підтвердив, що суб'єкт дослідження переніс спонтанний аборт. Отже, в подальшому не було необхідності в додаткових процедурах переривання вагітності. Непередбачувана вагітність та спонтанний аборт був класифікований легкої та середньої ступеня тяжкості, які були оцінені, як непов'язані або ймовірно пов'язані з дослідницьким засобом. Суб'єкт № 22 повідомив про побічний прояв «Бронхіт».

ACINO UKRAINE LLC,  
a company of Acino Group / Switzerland

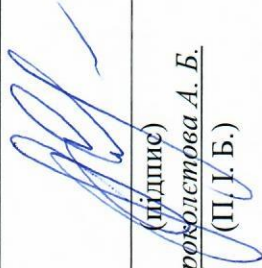
V. Havel Blvd, 8, Kyiv, 03124, Ukraine  
Tel./fax: +38 044 281 23 33  
office\_ua@acino.swiss  
www.acino.ua

22. Висновок  
(заключення)

90% довірчій інтервал для логарифмічно перетворених фармакокінетичних величин *Stax* та *AUC<sub>0-72h</sub>* для співвідношення досліджуваного лікарського засобу та референтного знаходиться в діапазоні прийнятності від 80.00% до 125.00%

Отже, можна зробити висновок, що досліджуваний продукт *Донезил*, таблетки що диспергуються в ротовій порожнині по 10 мг та референтний продукт *Арісепт Евес*, таблетки що диспергуються в ротовій порожнині по 10 мг є біоеквівалентним за швидкістю та ступеня абсорбції.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
(підпис)  
Сороколютова А. Б.  
(П. І. Б.)

ACINO UKRAINE LLC,  
a company of Acino Group / Switzerland

V. Havel Blvd. 8, Kyiv, 03124, Ukraine  
Tel./fax: +38 044 281 23 33  
office\_ua@acino.swiss  
www.acino.ua