

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):	ДОМІЛІУМ ОДТ (DOMILIMUM ODT), таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 10 мг (Міжнародна непатентована назва: домперидон)				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	○	так	●	Ні	якщо ні, обґрунтувати Препарат ДОМІЛІУМ ОДТ (DOMILIMUM ODT), таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 10 мг (Міжнародна непатентована назва: домперидон) генеричний лікарський засіб, виробництва Атена Драг Делівері Солюшнз ПБТ. ЛТД., Індія заявник Євро Лайфкер Прайвіт Лімітед, Індія, подається на державну реєстрацію за типом Заяви та Реєстраційної форми на генеричний,

лікарський засіб. Виробником не проводились власні доклінічні дослідження у відповідності до регуляторних вимог ЄС, США та України [1] до матеріалів реєстраційного досьє на генеричні лікарські засоби. Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості діючої речовини домперидону є добре відомими. Беручи до уваги, що зазначена діюча речовина відома більше 20 років та використовується у клінічній практиці більше 15 років, Заявник не надає ніяких додаткових доклінічних досліджень, окрім огляду фармакологічних та токсикологічних властивостей, описаних у наукових літературних джерелах.

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	<p>Препарат ДОМІЛІУМ ОДТ (DOMILIUM ODT), таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 10 мг, виробництва Атена Драг Делівері Солюшнз ПБТ. ЛТД.,</p>

Індія є генеричним лікарським засобом, що доведено проведеними дослідженнями: «Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома процедурами, у двох періодах, у двох послідовностях введення одноразової пероральної дози, перехресне дослідження біоеквівалентності двох складів таблеток Домперидону, що диспергуються у ротовій порожнині, по 10 мг у нормальних, здорових, дорослих людей чоловіків та жінок в умовах голодування».

Виробником не проводились власні доклінічні дослідження у відповідності до регуляторних вимог ЄС, США та України [1] до матеріалів реєстраційного доосьє на генеричні лікарські засоби. Надаємо огляд фармакологічних та токсикологічних властивостей домперидону, які описані у наукових літературних джерелах.

Заявник (Євро
Лайфкер
Прайвіт Лімітед,
Індія)


(підпис)

Санджів Кумар Бхагат
(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):	ДОМІЛІУМ ОДТ (DOMILIUM ODT), таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 10 мг				
2. Заявник	Євро Лайфкер Прайвіт Лімітед				
3. Виробник	Атена Драг Делівері Солюшнз ПБТ. ЛТД.				
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				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома процедурами, у двох періодах, двопослідовне, одноступеневе, перехресне дослідження біоеквівалентності двох складів таблеток Домперидону, що диспергуються у ротовій порожнині, по 10 мг у нормальних, здорових, дорослих людей чоловіків та жінок, натще. Код дослідження: No. 059-14				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	Період I – 26 червня 2014р. по 29 червня 2014 р.; Період II – 5 липня 2014 р. по 07 липня 2014 р. Біоаналітика 04 липня 2014 до 12 липня 2014.				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 36 фактично: 33				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти біодоступність та охарактеризувати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату у порівнянні з референтним препаратом у нормальних, здорових, дорослих добровольців в умовах голодування, та оцінити біоеквівалентність. Провести моніторинг безпеки для пацієнтів.				
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне дослідження, у двох періодах, у двох послідовностях введення одноразової пероральної дози дослідження біоеквівалентності.				
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Некурці, непитущі, нормальні, здорові, дорослі добровольці віком від 18 до 45 (обидві статті включно) які проживають у місті Ахмедабад та на його околицях та поблизу. • Наявність індексу маси тіла (ІМТ) від 18.50 кг/м² та 30 кг/м² розраховане як вага в кг / висота в м². • Відсутність будь-яких значущих захворювань або клінічно значущих аномальних даних під час скринінгу, анамнезу, клінічного обстеження (включаючи життєві показники та зовнішній вигляд), лабораторної оцінки, 12 відведень ЕКГ та рентген грудної клітки (задньо-передньої проекції). 				

	<ul style="list-style-type: none"> Здатні розуміти та виконувати навчальні процедури та дати добровільну письмову інформовану згоду. Жінки, які були хірургічно стерилізовані принаймні за 6 місяців до участі у дослідженні або використано відповідний та ефективний подвійний бар'єр, контрацептивний метод або внутрішньоматковий пристрій під час дослідження, тест на вагітність на момент скринінгу негативний. 																															
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ДОМІЛІУМ ОДТ, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 10 мг внутрішньо, одноразова доза																															
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Мотиліум Інстант, таблетки 10 мг внутрішньо, одноразова доза																															
15. Супутня терапія	Відсутня																															
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Біоеквівалентність досліджуваного та референтного препаратів визначали за фармакокінетичними та статистичними параметрами.</p> <p>Фармакокінетика: фармакокінетичні параметри, тобто C_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ розраховувалися для Домперидону для порівняння біодоступності після введення досліджуваних препаратів із даними, наданими базою.</p> <p>Статистичний: Для статистичного аналізу планувалося включити суб'єктів, які закінчили обидва періоди дослідження з оцінюваними даними.</p> <p>Фармакокінетичні параметри розраховували на основі концентрації препарату та часу профілю за несекційною моделлю за допомогою професійної версії програмного забезпечення WinNonlin 5,3 (корпорація Pharsight, США) для домперидону. Статистичне порівняння фармакокінетичних параметрів двох препаратів проводили за допомогою PROC GLM SAS® Версії 9.3 (SAS Institute Inc., США) для оцінки біоеквівалентності обох рецептур.</p> <p>Біоеквівалентність досліджуваного препарату ДОМІЛІУМ ОДТ (Т) у порівнянні з референтним препаратом Мотиліум Інстант (R) була проведена, 90% довірчий інтервал у діапазоні прийнятності, як визначено нижче:</p> <table border="1" data-bbox="523 1400 1484 1505"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Діапазон прийнятності 90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} and AUC_{0-t}</td> <td>80.00 – 125.00%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Аналіз відносної біодоступності досліджуваного препарату ДОМІЛІУМ ОДТ (Т) у порівнянні з референтним препаратом Мотиліум Інстант (R) узагальнюється таким чином:</p> <p style="text-align: center;">Відносні результати біодоступності для домперидону (N = 33)</p> <table border="1" data-bbox="523 1668 1484 2083"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="3">GLSM</th> <th rowspan="2">90% ДІ</th> <th rowspan="2">Потужність%</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваний препарат (Т)</th> <th>Референтний препарат (R)</th> <th>співвідношення (T/R)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$\ln C_{max}$</td> <td>18.735</td> <td>17.785</td> <td>105.3</td> <td>97.46 - 113.85</td> <td>99.8</td> </tr> <tr> <td>$\ln AUC_{0-t}$</td> <td>83.708</td> <td>73.009</td> <td>114.7</td> <td>108.35 - 121.32</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>$\ln AUC_{0-\infty}$</td> <td>91.900</td> <td>80.899</td> <td>113.6</td> <td>107.15 - 120.44</td> <td>100.0</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Діапазон прийнятності 90% ДІ	C_{max} and AUC_{0-t}	80.00 – 125.00%	Параметри	GLSM			90% ДІ	Потужність%	Досліджуваний препарат (Т)	Референтний препарат (R)	співвідношення (T/R)%	$\ln C_{max}$	18.735	17.785	105.3	97.46 - 113.85	99.8	$\ln AUC_{0-t}$	83.708	73.009	114.7	108.35 - 121.32	100.0	$\ln AUC_{0-\infty}$	91.900	80.899	113.6	107.15 - 120.44	100.0
Параметри	Діапазон прийнятності 90% ДІ																															
C_{max} and AUC_{0-t}	80.00 – 125.00%																															
Параметри	GLSM			90% ДІ	Потужність%																											
	Досліджуваний препарат (Т)	Референтний препарат (R)	співвідношення (T/R)%																													
$\ln C_{max}$	18.735	17.785	105.3	97.46 - 113.85	99.8																											
$\ln AUC_{0-t}$	83.708	73.009	114.7	108.35 - 121.32	100.0																											
$\ln AUC_{0-\infty}$	91.900	80.899	113.6	107.15 - 120.44	100.0																											

17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Це було оцінено шляхом клінічних обстежень, оцінки життєво важливих показників, електрокардіограми на 12 відведень (ЕКГ), рентген грудної клітки (задньо-передньої проекції), реєстрація клінічних лабораторних показників (гематологія, біохімія, аналіз сечі, імунологічний тест), тест на вагітність (для жінок), моніторинг побічних явищ та суб'єктивна симптоматика.																														
18. Статистичні методи	Аналіз дисперсії (ANOVA) узгоджувався з двома однобічними тестами на біоеквівалентність, співвідношення аналізу і 90% довірчих інтервалів для співвідношення геометричного найменш квадратного середнього значення дані C_{max} і AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ для досліджуваного і референтного препаратів. Всі статистичні аналізи для домперидону проводили з використанням PROC GLM SAS® Версія 9.3 (SAS Institute Inc., США).																														
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всі добровольці, включені у дослідження, були некурцями, непитущими, нормальними, здоровими, дорослими добровольцями віком від 18 до 45 (обидві статті включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 (маса, кг)/(ріст, м) ² включно, стан здоров'я яких було підтверджено медичним обстеженням та результатами лабораторних досліджень.																														
20. Результати ефективності	<p>Для оцінки ефективності було відібрано в цілому по 15 зразків крові протягом кожного періоду, в моменти часу, що зазначені в протоколі. Фармакокінетичні параметри були отримані для домперидону.</p> <p>Статистичні методи: Описову статистику розраховували та повідомляли для всіх фармакокінетичних препаратів домперидону. ANOVA, аналіз потужності та співвідношення для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ розраховували та повідомляли для домперидону. Довірчий інтервал 90% для відношення геометричних середніх квадратів розраховано для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ для домперидону. Біоеквівалентність досліджуваного препарату ДОМІЛІУМ ОДТ (Т) у порівнянні з референтним препаратом Мотиліум Інстант (R) була проведена, 90% довірчий інтервал у діапазоні прийнятності, як визначено нижче:</p> <table border="1" data-bbox="523 1350 1485 1456"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Діапазон прийнятності 90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} and AUC_{0-t}</td> <td>80.00 – 125.00%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Всі статистичні аналізи для домперидону проводили з використанням PROC GLM SAS® Версія 9.3 (SAS Institute Inc., США). Фармакокінетичні параметри домперидону для досліджуваного препарату-Т та референтного препарату -R узагальнено наступним чином: Описова статистика препаратів для домперидону (N = 33)</p> <table border="1" data-bbox="523 1691 1485 2105"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="2">Середнє значення ± SD (Неперетворені дані)</th> </tr> <tr> <th>досліджуваний препарат -Т</th> <th>референтний препарат-R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{max} (h)#</td> <td>1.000 (0.333 - 2.000)</td> <td>0.833 (0.333 - 2.000)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng /mL)</td> <td>19.960 ± 7.3312</td> <td>19.308 ± 7.4750</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (ng.h /mL)</td> <td>88.316 ± 30.4469</td> <td>78.151 ± 30.7523</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$ (ng.h /mL)</td> <td>97.007 ± 33.6185</td> <td>86.505 ± 33.9545</td> </tr> <tr> <td>λ_z (1/h)</td> <td>0.058 ± 0.0087</td> <td>0.062 ± 0.0228</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2}$ (h)</td> <td>12.201 ± 1.9192</td> <td>12.014 ± 2.5289</td> </tr> <tr> <td>AUC %Extrap_obs (%)</td> <td>8.876 ± 2.3840</td> <td>9.671 ± 2.9387</td> </tr> </tbody> </table> <p>T_{max} представляється як медіана (min-max) значення.</p>	Параметри	Діапазон прийнятності 90% ДІ	C_{max} and AUC_{0-t}	80.00 – 125.00%	Параметри	Середнє значення ± SD (Неперетворені дані)		досліджуваний препарат -Т	референтний препарат-R	T_{max} (h)#	1.000 (0.333 - 2.000)	0.833 (0.333 - 2.000)	C_{max} (ng /mL)	19.960 ± 7.3312	19.308 ± 7.4750	AUC_{0-t} (ng.h /mL)	88.316 ± 30.4469	78.151 ± 30.7523	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h /mL)	97.007 ± 33.6185	86.505 ± 33.9545	λ_z (1/h)	0.058 ± 0.0087	0.062 ± 0.0228	$t_{1/2}$ (h)	12.201 ± 1.9192	12.014 ± 2.5289	AUC %Extrap_obs (%)	8.876 ± 2.3840	9.671 ± 2.9387
Параметри	Діапазон прийнятності 90% ДІ																														
C_{max} and AUC_{0-t}	80.00 – 125.00%																														
Параметри	Середнє значення ± SD (Неперетворені дані)																														
	досліджуваний препарат -Т	референтний препарат-R																													
T_{max} (h)#	1.000 (0.333 - 2.000)	0.833 (0.333 - 2.000)																													
C_{max} (ng /mL)	19.960 ± 7.3312	19.308 ± 7.4750																													
AUC_{0-t} (ng.h /mL)	88.316 ± 30.4469	78.151 ± 30.7523																													
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h /mL)	97.007 ± 33.6185	86.505 ± 33.9545																													
λ_z (1/h)	0.058 ± 0.0087	0.062 ± 0.0228																													
$t_{1/2}$ (h)	12.201 ± 1.9192	12.014 ± 2.5289																													
AUC %Extrap_obs (%)	8.876 ± 2.3840	9.671 ± 2.9387																													

Аналіз відносної біодоступності (тобто середні геометричні середні квадрати, коефіцієнти, 90% довірчий інтервал та потужність) досліджуваного препарату-Т та референтного препарату -R Домперидон узагальнено наступним чином:

Відносні результати біодоступності для домперидону (N = 33)

Параметри	Геометричні дані найменших квадратів			90% довірчий інтервал	Потужність %
	досліджуваний препарат -Т	референтний препарат- R	T/R Ratio%		
lnC _{max}	18.735	17.785	105.3	97.46 - 113.85	99.8
lnAUC _{0-t}	83.708	73.009	114.7	108.35 - 121.32	100.0
lnAUC _{0-∞}	91.900	80.899	113.6	107.15 - 120.44	100.0

21. Результати безпеки

Під час дослідження чотири (04) суб'єкти повідомили про п'ять (05) побічних явищ (AEs). Одне (01) у першому періоді, а також у цього ж самого суб'єкта у другому періоді та про три (03) побічних явища було повідомлено під час оцінки безпеки після дослідження.

Повідомлялося про три (03) побічних явища у суб'єктів після введення Довідкового матеріалу. Один у референтного препарату-R та два (02) побічних явища були зареєстровані у суб'єктів після введення досліджуваного препарату Т.

Усі побічні явища мали слабкий характер. Випробовуваних спостерігали до вирішення побічних явищ.

Оцінка причинності сприйнята як малоймовірна для двох (02) побічних явищ та як можлива для трьох (03).

Під час дослідження не зафіксовано смертей та серйозних недуг.

Однак під час проведення дослідження було зареєстровано одне (01) значуще побічне явище.

Випробуваний був знятий з дослідження за медичними показниками. Обстежуваного лікували відповідно і спостерігали до прийняття рішення щодо побічного явища. Оцінка причинності - як можливе для побічного явища (AE).

Дані цього дослідження продемонстрували, що досліджуваний препарат та референтний добре переносяться. Про п'ять (05) побічних явищ (AE) повідомляли чотири (04) суб'єкта протягом проведення дослідження. Під час проведення біоеквівалентності не було смертей чи серйозних недуг. Однак під час проведення дослідження було зареєстровано одне (01) значуще AE.

22. Висновок (заклучення)

Досліджуваний препарат ДОМІЛУМ ОДТ (Т) у порівнянні з референтним препаратом Мотиліум Інстант (R) відповідає критеріям біоеквівалентності щодо швидкості та ступеня абсорбції Домперидону під час голодування.

Заявник (Євро Лайфкер Прайвіт Лімітед, Індія)

Підпис:

Бхагат Санджів Кумар (П.І.Б.)

