

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):	<i>Лафаксин® XR Acino</i>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Гібридний лікарський засіб</i>
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати <i>Поданий на державну реєстрацію лікарський засіб є гібридним лікарським засобом.</i>
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	-

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](mailto:office_ua@acino.swiss)  
[www.acino.ua](http://www.acino.ua)


3) генотоксичність: in vitro	-
in vivo (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	-

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](mailto:office_ua@acino.swiss)  
[www.acino.ua](http://www.acino.ua)

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)

  
 \_\_\_\_\_  
 (підпис)  
Алла СОРОКОЛСТОВА  
 (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](mailto:office_ua@acino.swiss)  
[www.acino.ua](http://www.acino.ua)

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)	<i>Лафаксин® XR Acino</i>
2. Заявник	<i>Дексель Фарма Технолоджиз Лтд.</i> <i>Dexcel Pharma Technologies Ltd.</i>

*Ольга Мей*  
*7.06.2014*

3. Виробник	<p><u>Виробництво продукції in bulk та випуск серії</u> Дексель Фарма Технолоджиз Лтд./Dexcel Pharma Technologies Ltd.</p> <p><u>Первинне та вторинне пакування, випробування контролю якості</u> Дексель Лтд./Dexcel Ltd.</p> <p><u>Випробування контролю якості (мікробіологічний контроль)</u> ТОВ «Інститут харчової мікробіології та споживчих товарів»/The Institute for Food Microbiology and Consumer Goods Ltd.</p> <p><u>Випробування контролю якості (важкі метали у допоміжних речовинах та АФІ)</u> ТОВ «АЛС Чеська Республіка»/ALS Czech Republic, s.r.o.</p> <p><u>Випробування контролю якості (поліморфізм АФІ)</u> Солвіас АГ/Solvias AG</p>
4. Проведені дослідження:	✓так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	<p>Звіт з клінічного дослідження: Код протоколу: дослідження 858-14</p> <p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності з пероральним прийомом двох препаратів венлафаксину XL 150 мг таблеток / капсули з пролонгованим вивільненням із залученням здорових, дорослих добровольців чоловічої статі в умовах натще, що включає 2 періоди та 2 послідовності.</p>
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності (Фаза I)
7. Період проведення	Період I: з 19 червня 2015 по 22 червня 2015

клінічного випробування	<i>Період II: з 26 червня 2015 по 29 червня 2015</i> <i>Періоди введення були розділені періодом відмивання, який становив 7 днів.</i>	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Індія</i>	
9. Кількість досліджуваних	<i>Заплановано до включення</i>	<i>46</i>
	<i>Включено до заключного статистичного аналізу AUC та C<sub>max</sub></i>	<i>39</i>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<i>Дослідження проводилось з метою оцінки ефективності для порівняння біодоступності та характеристики фармакокінетичного профіля досліджуваного продукту у порівнянні з референтним продуктом у здорових, дорослих чоловіків в умовах натще і для оцінки біоеквівалентності.</i> <i>Ціллю дослідження безпеки був моніторинг побічних явищ та забезпечення безпеки суб'єктів.</i>	
11. Дизайн клінічного випробування	<i>Відкритий, збалансований, рандомізований, з прийомом двох досліджуваних засобів з метою порівняння, з двома періодами введення, з двома послідовностями, перехресний з однократним введенням дози із залученням здорових, дорослих, добровольців чоловічої статі натще.</i>	
12. Основні критерії включення	<i>До дослідження були включені громадяни Індії здорові, дорослі добровольці чоловічої статі, від яких отримано письмову інформовану згоду, добровольці не палять та не мають алкогольної залежності, віком від 18 до 45 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,0 до 30,0 (включно), розрахований як вага, кг/зріст, м<sup>2</sup>. Вони не мали жодних значних захворювань чи клінічно значущих відхилень від норми під час скринінгу, збору анамнезу, клінічного огляду, медичного огляду, лабораторних досліджень, 12-ти відвідної ЕКГ та рентгенографії грудної клітки (передня і задня проекції). До дослідження були включені добровольці, які відповідали всім критеріям включення та виключення.</i>	
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб	<i>Венлафаксин XL, таблетки з пролонгованим вивільненням, по 150 мг</i> <i>Спосіб застосування:</i> <i>Доза: 1 таблетка по 150 мг.</i>	

застосування, сила дії	<i>Шлях введення: перорально натще, після щонайменше 10-годинного голодування, запиваючи 240 мл питної води кімнатної температури, у положенні сидячи.</i>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<i>Efexor® XL, капсули тверді з пролонгованим вивільненням, по 150 мг Спосіб застосування: Доза: 1 капсула по 150 мг. Шлях введення: перорально натще, після щонайменше 10-годинного голодування, запиваючи 240 мл питної води кімнатної температури, у положенні сидячи.</i>
15. Супутня терапія	<i>Супутня терапія не застосовувалася.</i>
16. Критерії оцінки ефективності	<i>Для оцінки ефективності було взято всього 21 зразок крові для венлафаксину та О-десметилвенлафаксину в кожному періоді у моменти часу вказані в протоколі. Стандартні некомпартментні фармакокінетичні параметри були отримані для венлафаксину та О-десметилвенлафаксину. Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90 % довірчий інтервал встановлених значень фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-t}</math> для досліджуваного та референтного лікарських засобів знаходиться у діапазоні прийнятності від 80,00 % до 125,00 %.</i>
17. Критерії оцінки безпеки	<i>Оцінка безпеки проводилась від періоду скринінгу до кінця дослідження. Визначення здійснювалось за допомогою клінічного огляду, оцінки життєво важливих показників, 12-ти відвідної електрокардіограми (ЕКГ), рентгенографії грудної клітки (передня і задня проекції), клінічних лабораторних показників (наприклад, гематології, біохімії, аналізу сечі та імунологічних тестів), симптоматики у суб'єктів дослідження та моніторингу побічних явищ.</i>
18. Статистичні методи	<i>Описова статистика фармакокінетичних параметрів була розрахована та представлена для всіх фармакокінетичних показників венлафаксину та О-десметилвенлафаксину. ANOVA, аналіз ступеня і співвідношення для логарифмічно перетворених фармакокінетичних показників <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-\infty}</math> були розраховані та представлені для венлафаксину та О-десметилвенлафаксину.</i>



	<p>Використовуючи два односторонні критерії біоеквівалентності 90 % довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних, знайдених методом найменших квадратів між лікарськими формами, були розраховані для логарифмічно перетворених показників <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-\infty}</math> для венлафаксину та О-десметилвенлафаксину.</p> <p>Всі статистичні аналізи для венлафаксину та О-десметилвенлафаксину були здійснені за допомогою PROC GLM of SAS® Version 9.3 (SAS Institute Inc., USA).</p>																														
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Суб'єкти, котрим вводили дозу у дослідженні (N = 46)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Вік (роки)</th> <th>Зріст (см)</th> <th>Вага (кг)</th> <th>Значення ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Значення</td> <td>29,3</td> <td>166,68</td> <td>63,693</td> <td>22,897</td> </tr> <tr> <td>±SD</td> <td>6,79</td> <td>5,871</td> <td>12,3224</td> <td>4,0717</td> </tr> </tbody> </table> <p>Суб'єкти, що закінчили всі фази дослідження (N = 39)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Вік (роки)</th> <th>Зріст (см)</th> <th>Вага (кг)</th> <th>Значення ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Значення</td> <td>28,6</td> <td>167,04</td> <td>64,098</td> <td>22,933</td> </tr> <tr> <td>±SD</td> <td>6,32</td> <td>6,181</td> <td>12,8652</td> <td>4,1800</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Вік (роки)	Зріст (см)	Вага (кг)	Значення ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Значення	29,3	166,68	63,693	22,897	±SD	6,79	5,871	12,3224	4,0717	Параметри	Вік (роки)	Зріст (см)	Вага (кг)	Значення ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Значення	28,6	167,04	64,098	22,933	±SD	6,32	6,181	12,8652	4,1800
Параметри	Вік (роки)	Зріст (см)	Вага (кг)	Значення ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )																											
Значення	29,3	166,68	63,693	22,897																											
±SD	6,79	5,871	12,3224	4,0717																											
Параметри	Вік (роки)	Зріст (см)	Вага (кг)	Значення ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )																											
Значення	28,6	167,04	64,098	22,933																											
±SD	6,32	6,181	12,8652	4,1800																											
20. Результати ефективності	<p>Діапазон прийнятності для біоеквівалентності досліджуваного продукту та референтного продукту визначається як 90 % довірчий інтервал для <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math>, що встановлений у межах від 80,00 до 125,00 %. Біоеквівалентність при умові застосування після прийому їжі для венлафаксину встановлена на основі значень параметрів <math>\ln C_{max}</math> (102,8 %), <math>\ln AUC_{0-t}</math> (117,3 %) та <math>\ln AUC_{0-\infty}</math> (115,6 %) при порівнянні досліджуваного продукту-Т і референтного продукту-Р.</p>																														
21. Результати безпеки	<p>Під час дослідження дев'ять (09) суб'єктів повідомили про одинадцять (11) побічних явищ. У період I-го періоду було зареєстровано шість (06) небажаних явищ, у II-му періоді – чотири (04), ще про одне (01) побічне явище було повідомлено під час оцінки безпеки після дослідження.</p> <p>Чотири (04) побічні явища були зареєстровані у суб'єктів після введення референтного продукту-Р, а сім (07) – у пацієнтів після введення досліджуваного продукту-Т.</p> <p>Всі побічні явища були визначені як легкі і суб'єкти знаходились під наглядом до їх зникнення.</p>																														

	<p>Оцінка причинно-наслідкових зв'язків була оцінена як можлива для восьми (08) побічних явищ і як малоймовірна для трьох (03).</p> <p>Під час дослідження не було зафіксовано смертельних випадків або серйозних побічних явищ. Проте, з одинадцяти (11) повідомлених побічних явищ, три (03) були значними. Суб'єкти були виключені з дослідження за медичними показаннями. Суб'єкти отримали відповідне лікування і знаходились під наглядом до зникнення побічних явищ. Оцінка причинно-наслідкових зв'язків була встановлена, як можлива для одного (01) побічного явища і як малоймовірна для двох (02) побічних явищ.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Досліджуваний продукт-Т у порівнянні з референтним продуктом-Р відповідає критеріям біоеквівалентності щодо <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> для венлафаксину в умовах натще відповідно до критеріїв, встановлених у протоколі.</p> <p>Дані цього дослідження продемонстрували, що досліджуваний та референтний продукти добре переносяться. Під час проведення дослідження дев'ять (09) суб'єктів повідомляли про одинадцять (11) побічних явищ. Під час дослідження не було зафіксовано смертельних випадків або серйозних побічних явищ. Проте, з одинадцяти (11) повідомлених небажаних явищ, три (03) були значними.</p> <p>Не було жодних клінічно значущих відхилень при оцінці життєво важливих показників, результатів 12-ти відвідної ЕКГ або лабораторних досліджень у будь-якого суб'єкта дослідження, крім суб'єкта № 1033. Під час оцінки безпеки після дослідження суб'єкт мав відхилення лабораторних показників. Було зафіксовано відповідне побічне явище і суб'єкт знаходився під наглядом до його завершення.</p>

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

(підпис)  
Алла СОРОКОЛЕТОВА  
(А. 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

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)	<i>Лафаксин® XR Асіно</i>
2. Заявник	<i>Дексель Фарма Технолоджиз Лтд. Dexcel Pharma Technologies Ltd.</i>

3. Виробник	<p><u>Виробництво продукції in bulk та випуск серії</u> Дексель Фарма Технолоджиз Лтд./Dexcel Pharma Technologies Ltd.</p> <p><u>Первинне та вторинне пакування, випробування контролю якості</u> Дексель Лтд./Dexcel Ltd.</p> <p><u>Випробування контролю якості (мікробіологічний контроль)</u> ТОВ «Інститут харчової мікробіології та споживчих товарів»/The Institute for Food Microbiology and Consumer Goods Ltd.</p> <p><u>Випробування контролю якості (важкі метали у допоміжних речовинах та АФІ)</u> ТОВ «АЛС Чеська Республіка»/ALS Czech Republic, s.r.o.</p> <p><u>Випробування контролю якості (поліморфізм АФІ)</u> Солвіас АГ/Solvias AG</p>
4. Проведені дослідження:	✓так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	<p>Звіт з клінічного дослідження: Код протоколу: дослідження 859-14</p> <p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності з перероральним прийомом двох препаратів венлафаксину XL 150 мг таблетки / капсули з пролонгованим вивільненням із залученням здорових, дорослих добровольців чоловічої статі після прийому їжі, що включає 2 періоди та 2 послідовності.</p>
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності (Фаза I)

7. Період проведення клінічного випробування	<p>Період I: з 29 червня 2015 по 02 липня 2015</p> <p>Період II: з 06 липня 2015 по 09 липня 2015</p> <p>Періоди введення були розділенні періодом відмивання, який становив 7 днів.</p>				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість досліджуваних	<table data-bbox="584 512 1933 624"> <tr> <td>Заплановано до включення</td> <td>46</td> </tr> <tr> <td>Включено до заключного статистичного аналізу AUC та C<sub>max</sub></td> <td>43</td> </tr> </table>	Заплановано до включення	46	Включено до заключного статистичного аналізу AUC та C <sub>max</sub>	43
Заплановано до включення	46				
Включено до заключного статистичного аналізу AUC та C <sub>max</sub>	43				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Дослідження проводилось з метою оцінки ефективності для порівняння біодоступності та характеристики фармакокінетичного профіля досліджуваного продукту у порівнянні з референтним продуктом у здорових, дорослих чоловіків після прийому їжі і для оцінки біоеквівалентності.</p> <p>Ціллю дослідження безпеки був моніторинг побічних явищ та забезпечення безпеки суб'єктів.</p>				
11. Дизайн клінічного випробування	Відкритий, збалансований, рандомізований, з прийомом двох досліджуваних засобів з метою порівняння, з двома періодами введення, з двома послідовностями, перехресний з однократним введенням дози із залученням здорових, дорослих, добровольців чоловічої статі в умовах застосування після прийому їжі				
12. Основні критерії включення	<p>До дослідження були включенні громадяни Індії здорові, дорослі добровольці чоловічої статі, які надали письмову інформовану згоду, добровольці не палять та не мають алкогольної залежності, віком від 18 до 45 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,0 до 30,0 (включно), розрахований як вага, кг/зріст, м<sup>2</sup>. Вони не мали жодних значних захворювань чи клінічно значущих відхилень від норми під час скринінгу, збору анамнезу, клінічного огляду, медичного огляду, лабораторних досліджень, 12-ти відвідної ЕКГ та рентгенографії грудної клітки (передня і задня проєкції). До дослідження були включені добровольці, які відповідали всім критеріям включення та виключення.</p>				
13. Досліджуваний лікарський засіб,	Венлафаксин XL, таблетки з пролонгованим вивільненням, по 150 мг				

спосіб застосування, сила дії	<p><i>Спосіб застосування:</i></p> <p><i>Доза: 1 таблетка по 150 мг.</i></p> <p><i>Шлях введення: перорально після вегетаріанського сніданку з високим вмістом жирів, після щонайменше 10-годинного голодування, запиваючи 240 мл питної води кімнатної температури, у положенні сидячи.</i></p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><i>Efexor® XL, капсули тверді з пролонгованим вивільненням, по 150 мг</i></p> <p><i>Спосіб застосування:</i></p> <p><i>Доза: 1 капсула по 150 мг.</i></p> <p><i>Шлях введення: перорально після вегетаріанського сніданку з високим вмістом жирів, після щонайменше 10-годинного голодування, запиваючи 240 мл питної води кімнатної температури, у положенні сидячи.</i></p>
15. Супутня терапія	<p><i>Супутня терапія не застосовувалася.</i></p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><i>Для оцінки ефективності було взято всього 21 зразок крові для венлафаксину та О-десметилвенлафаксину в кожному періоді у моменти часу вказані в протоколі. Стандартні некомпартментні фармакокінетичні параметри були отримані для венлафаксину та О-десметилвенлафаксину.</i></p> <p><i>Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90 % довірчий інтервал встановлених значень фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-t}</math> для досліджуваного та референтного лікарських засобів знаходиться у діапазоні прийнятності від 80,00 % до 125,00 %.</i></p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><i>Оцінка безпеки проводилась від періоду скринінгу до кінця дослідження. Визначення здійснювалось за допомогою клінічного огляду, оцінки життєво важливих показників, 12-ти відвідної електрокардіограми (ЕКГ), рентгенографії грудної клітки (передня і задня проекції), клінічних лабораторних показників (наприклад, гематології, біохімії, аналізу сечі та імунологічних тестів), симптоматики у суб'єктів дослідження та моніторингу побічних явищ.</i></p>

18. Статистичні методи	<p>Описова статистика фармакокінетичних параметрів була розрахована та представлена для всіх фармакокінетичних показників венлафаксину та О-десметилвенлафаксину. ANOVA, аналіз ступеня і співвідношення для логарифмічно перетворених фармакокінетичних показників <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-\infty}</math> були розраховані та представлені для венлафаксину та О-десметилвенлафаксину.</p> <p>Використовуючи два односторонні критерії біоеквівалентності 90 % довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних, знайдених методом найменших квадратів між лікарськими формами, були розраховані для логарифмічно перетворених показників <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-\infty}</math> для венлафаксину та О-десметилвенлафаксину.</p> <p>Всі статистичні аналізи для венлафаксину та О-десметилвенлафаксину були здійснені за допомогою PROC GLM of SAS® Version 9.3 (SAS Institute Inc., USA).</p>																														
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Суб'єкти, котрим вводили дозу у дослідженні (N = 46)</p> <table border="1" data-bbox="622 624 1906 791"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Вік (роки)</th> <th>Зріст (см)</th> <th>Вага (кг)</th> <th>Значення ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Значення</td> <td>32,3</td> <td>165,92</td> <td>64,790</td> <td>23,443</td> </tr> <tr> <td>±SD</td> <td>6,12</td> <td>5,550</td> <td>12,1147</td> <td>3,6322</td> </tr> </tbody> </table> <p>Суб'єкти, що закінчили всі фази дослідження (N = 43)</p> <table border="1" data-bbox="622 842 1906 1010"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Вік (роки)</th> <th>Зріст (см)</th> <th>Вага (кг)</th> <th>Значення ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Значення</td> <td>32,2</td> <td>166,01</td> <td>65,239</td> <td>23,580</td> </tr> <tr> <td>±SD</td> <td>6,21</td> <td>5,283</td> <td>12,2376</td> <td>3,6903</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Вік (роки)	Зріст (см)	Вага (кг)	Значення ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Значення	32,3	165,92	64,790	23,443	±SD	6,12	5,550	12,1147	3,6322	Параметри	Вік (роки)	Зріст (см)	Вага (кг)	Значення ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Значення	32,2	166,01	65,239	23,580	±SD	6,21	5,283	12,2376	3,6903
Параметри	Вік (роки)	Зріст (см)	Вага (кг)	Значення ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )																											
Значення	32,3	165,92	64,790	23,443																											
±SD	6,12	5,550	12,1147	3,6322																											
Параметри	Вік (роки)	Зріст (см)	Вага (кг)	Значення ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )																											
Значення	32,2	166,01	65,239	23,580																											
±SD	6,21	5,283	12,2376	3,6903																											
20. Результати ефективності	<p>Діапазон прийнятності для біоеквівалентності досліджуваного продукту та референтного продукту визначається як 90 % довірчий інтервал для <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math>, що встановлений у межах від 80,00 до 125,00 %. Біоеквівалентність при умові застосування після прийому їжі для венлафаксину встановлена на основі параметрів <math>\ln C_{max}</math> (118,8 %), <math>\ln AUC_{0-t}</math> (116,5 %) та <math>\ln AUC_{0-\infty}</math> (114,3 %) при порівнянні досліджуваного продукту-T і референтного продукту-R.</p>																														

<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Під час дослідження чотири (04) суб'єкти повідомили про шість (6) побічних явищ. Під час I-го періоду було зареєстровано три (03) небажані явища, у II-му періоді – одне (01), ще про два (02) побічні явища було повідомлено під час оцінки безпеки після дослідження.</p> <p>Два (02) побічні явища були зареєстровані у суб'єктів після введення референтного продукту-R, а чотири (04) – у пацієнтів після введення досліджуваного продукту-T.</p> <p>Всі побічні явища були визначені як легкі і суб'єкти знаходились під наглядом до їх зникнення.</p> <p>Оцінка причинно-наслідкових зв'язків була оцінена як можлива для чотирьох (04) побічних явищ і як малоймовірна для двох (02).</p> <p>Під час дослідження не було зафіксовано смертельних випадків або серйозних побічних явищ. Проте, з шести (06) повідомлених побічних явищ, одне (01) було суттєвим. Суб'єкт був виключений з дослідження за медичними показаннями. Суб'єкт отримав відповідне лікування і знаходився під наглядом до зникнення побічних явищ. Оцінка причинно-наслідкових зв'язків була встановлена як можлива для цього побічного явища.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Досліджуваний продукт-T у порівнянні з референтним продуктом-R відповідає критеріям біоеквівалентності щодо <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-1}</math> для венлафаксину за умови застосування після прийому їжі відповідно до критеріїв, встановлених у протоколі.</p> <p>Дані цього дослідження продемонстрували, що досліджуваний та референтний продукти добре переносяться. Під час проведення дослідження чотири (04) суб'єкти повідомили про шість (06) побічних явищ, одне (01) з яких було суттєвим. Під час дослідження не було зафіксовано смертельних випадків або серйозних побічних явищ. Не було зафіксовано жодних клінічно значущих відхилень при оцінці життєво важливих показників, результатів 12-ти відвідної ЕКГ або лабораторних досліджень у будь-якого суб'єкта дослідження, крім суб'єкта № 1009. Під час оцінки безпеки після дослідження суб'єкт мав відхилення лабораторних показників. Було зафіксовано відповідне побічне явище і суб'єкт знаходився під наглядом до його зникнення.</p>

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

(підпис)  
Алла СОРОКОЛЕТОВА  
(І. 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



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)	<i>Лафаксин® XR Асіно</i>
2. Заявник	<i>Дексель Фарма Технолоджиз Лтд.</i> <i>Dexcel Pharma Technologies Ltd.</i>

3. Виробник	<p><u>Виробництво продукції in bulk та випуск серії</u> Дексель Фарма Технолоджиз Лтд./Dexcel Pharma Technologies Ltd.</p> <p><u>Первинне та вторинне пакування, випробування контролю якості</u> Дексель Лтд./Dexcel Ltd.</p> <p><u>Випробування контролю якості (мікробіологічний контроль)</u> ТОВ «Інститут харчової мікробіології та споживчих товарів»/The Institute for Food Microbiology and Consumer Goods Ltd.</p> <p><u>Випробування контролю якості (важкі метали у допоміжних речовинах та АФІ)</u> ТОВ «АЛС Чеська Республіка»/ALS Czech Republic, s.r.o.</p> <p><u>Випробування контролю якості (поліморфізм АФІ)</u> Солвіас АГ/Solvias AG</p>
4. Проведені дослідження:	✓так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	<p><i>Звіт з клінічного дослідження: Код протоколу: дослідження 860-14</i></p> <p><i>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності з пероральним прийомом двох препаратів венлафаксину XL 150 мг таблетки / капсули з пролонгованим вивільненням із залученням здорових, дорослих добровольців чоловічої статі після прийому їжі з багатократним введенням дози, що включає 2 періоди та 2 послідовності.</i></p>
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності (Фаза I)

7. Період проведення клінічного випробування	<p>Період I: з 11 липня 2015 по 18 липня 2015</p> <p>Період II: з 24 липня 2015 по 31 липня 2015</p> <p>Період відмивання становив 8 днів між останньою дозою I-го періоду і першою дозою II-го періоду.</p>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	<p>Заплановано до включення 46</p> <p>Включено до заключного статистичного аналізу AUC та C<sub>max</sub> 40</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Дослідження проводилось з метою порівняння біодоступності багатократних доз та характеристики фармакокінетичного профіля досліджуваного продукту у порівнянні з референтним продуктом у здорових, дорослих чоловіків після прийому їжі і для оцінки біоеквівалентності.</p> <p>Ціллю дослідження безпеки був моніторинг побічних явищ та забезпечення безпеки суб'єктів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкритий, збалансований, рандомізований, з прийомом двох досліджуваних засобів з метою порівняння, з двома періодами введення, з двома послідовностями, перехресний з багатократним введенням дози із залученням здорових, дорослих добровольців чоловічої статі, після прийому їжі.
12. Основні критерії включення	<p>Проживаючі у місті Ахмедабад та його околицях або на заході Індії здорові, дорослі добровольці чоловічої статі, які надали письмову інформовану згоду, не палять та не мають алкогольної залежності, віком від 18 до 45 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,0 до 30,0 (включно), розрахований як вага, кг/зріст, м<sup>2</sup>. Вони не мали жодних значних захворювань чи клінічно значущих відхилень від норми під час скринінгу, збору анамнезу, клінічного огляду, медичного огляду, лабораторних досліджень, 12-ти відвідної ЕКГ та рентгенографії грудної клітки (передня і задня проекції). До дослідження були включені добровольці, які відповідали всім критеріям включення та виключення.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб,	<p>Венлафаксин XL, таблетки з пролонгованим вивільненням, по 150 мг</p> <p>Спосіб застосування:</p>

спосіб застосування, сила дії	<i>Доза: 1 таблетка по 150 мг. Шлях введення: перорально після стандартизованого сніданку, після щонайменше 10-годинного голодування, запиваючи 240 мл питної води кімнатної температури, у положенні сидячи.</i>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<i>Efexor® XL, капсули тверді з пролонгованим вивільненням, по 150 мг Спосіб застосування: Доза: 1 капсула по 150 мг. Шлях введення: перорально після стандартизованого сніданку, після щонайменше 10-годинного голодування, запиваючи 240 мл питної води кімнатної температури, у положенні сидячи.</i>
15. Супутня терапія	<i>Супутня терапія не застосовувалася.</i>
16. Критерії оцінки ефективності	<i>Для оцінки ефективності було взято всього 23 зразка крові для венлафаксину та О-десметилвенлафаксину в кожному періоді у моменти часу вказані в протоколі. Стандартні некомпартментні фармакокінетичні параметри були отримані для венлафаксину та О-десметилвенлафаксину.</i>
17. Критерії оцінки безпеки	<i>Оцінка безпеки проводилась від періоду скринінгу до кінця дослідження. Визначення здійснювалось за допомогою клінічного огляду, оцінки життєво важливих показників, 12-ти відвідної електрокардіограми (ЕКГ), рентгенографії грудної клітки (передня і задня проекції), клінічних лабораторних показників (наприклад, біохімії, гематології, імунологічних тестів та аналізу сечі), симптоматики у суб'єктів дослідження та моніторингу побічних явищ.</i>
18. Статистичні методи	<i>Описова статистика <math>C_{pd}</math> для 01, 04, 05 та 06 днів була розрахована та представлена для венлафаксину та О-десметилвенлафаксину. На 06 день були оцінені фармакокінетичні параметри <math>C_{max,ss}</math>, <math>C_{\tau,ss}</math> та <math>AUC_{0-\tau,ss}</math> для досліджуваного та референтного продуктів венлафаксину та О-десметилвенлафаксину. ANOVA, аналіз ступеня і співвідношення для логарифмічно перетворених фармакокінетичних показників <math>C_{max,ss}</math>, <math>C_{\tau,ss}</math> та <math>AUC_{0-\tau,ss}</math> були розраховані та представлені для венлафаксину та О-десметилвенлафаксину.</i>

	<p>Використовуючи два односторонні критерії біоеквівалентності 90 % довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних, знайдених методом найменших квадратів між лікарськими формами, були розраховані для логарифмічно перетворених показників <math>C_{max,ss}</math>, <math>C_{\tau,ss}</math> та <math>AUC_{0-\tau,ss}</math> для венлафаксину та О-десметилвенлафаксину.</p> <p>Повторне вимірювання дисперсійного аналізу проводилось за фармакокінетичним параметром <math>C_{pd}</math>, логарифмічно перетвореним (концентрації перед введенням дози на 04, 05 та 06 день) для венлафаксину та О-десметилвенлафаксину.</p> <p>Всі статистичні аналізи для венлафаксину та о-десметилвенлафаксину були здійснені за допомогою PROC GLM of SAS® Version 9.3 (SAS Institute Inc., USA).</p>																														
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Суб'єкти, котрим застосували дозу у дослідженні (N = 46)</p> <table border="1" data-bbox="645 576 1921 730"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Вік (роки)</th> <th>Зріст (см)</th> <th>Вага (кг)</th> <th>Значення ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Значення</td> <td>30,8</td> <td>167,47</td> <td>64,573</td> <td>22,965</td> </tr> <tr> <td>±SD</td> <td>5,70</td> <td>5,727</td> <td>9,1836</td> <td>2,5200</td> </tr> </tbody> </table> <p>Суб'єкти, що закінчили всі фази дослідження (N = 40)</p> <table border="1" data-bbox="645 767 1921 916"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Вік (роки)</th> <th>Зріст (см)</th> <th>Вага (кг)</th> <th>Значення ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Значення</td> <td>31,2</td> <td>167,38</td> <td>64,790</td> <td>23,045</td> </tr> <tr> <td>±SD</td> <td>5,24</td> <td>5,868</td> <td>9,6369</td> <td>2,5153</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Вік (роки)	Зріст (см)	Вага (кг)	Значення ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Значення	30,8	167,47	64,573	22,965	±SD	5,70	5,727	9,1836	2,5200	Параметри	Вік (роки)	Зріст (см)	Вага (кг)	Значення ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Значення	31,2	167,38	64,790	23,045	±SD	5,24	5,868	9,6369	2,5153
Параметри	Вік (роки)	Зріст (см)	Вага (кг)	Значення ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )																											
Значення	30,8	167,47	64,573	22,965																											
±SD	5,70	5,727	9,1836	2,5200																											
Параметри	Вік (роки)	Зріст (см)	Вага (кг)	Значення ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )																											
Значення	31,2	167,38	64,790	23,045																											
±SD	5,24	5,868	9,6369	2,5153																											
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Діапазон прийнятності для біоеквівалентності досліджуваного продукту та референтного продукту визначається як 90% довірчий інтервал для <math>C_{max,ss}</math>, <math>AUC_{0-\tau,ss}</math> та <math>C_{\tau,ss}</math>, що встановлений у межах від 80,00 до 125,00 %. Біоеквівалентність при умові застосування після прийому їжі для венлафаксину встановлена на основі параметрів <math>\ln C_{max,ss}</math> (97,7 %), <math>\ln AUC_{0-\tau,ss}</math> (106,0 %) та <math>\ln C_{\tau,ss}</math> (109,7 %) при порівнянні досліджуваного продукту-Т і референтного продукту-Р.</p>																														
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Під час дослідження чотири (04) суб'єкти повідомили про шість (06) побічних явищ. Під час I-го періоду було зареєстровано три (03) небажані явища і три (03) – у II-му періоді.</p> <p>Два (02) побічні явища були зареєстровані у суб'єктів після введення референтного продукту-Р, а чотири (04) – у пацієнтів після введення досліджуваного продукту-Т.</p>																														