

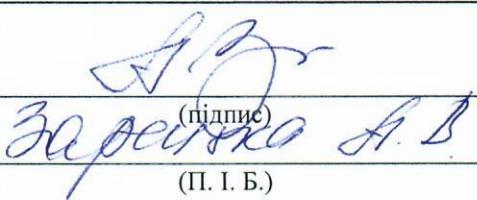
**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Адажио®, таблетки вкриті плівкою оболонкою, 5 мг та 10 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні      якщо ні, обґрунтувати <p>Даний лікарський засіб розроблявся як генеричний лікарський засіб до референтного препарату Зипрекса®, таблетки вкриті оболонкою, 5 мг та 10 мг, виробництва «Eli Lilly, Nederland B.V.», Нідерланди.</p> <p>Відповідно до статті 10.1 Директиви 2001/83 ЄС (з внесеними поправками) та 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 (чинна редакція) від заявника не вимагається проведення власних токсикологічних та фармакологічних випробувань, а надаються результати доклінічних досліджень референтного препарату, які представлені у відповідних розділах реєстраційного досьє.</p>
2. Фармакологія:	Доклінічні дослідження не проводились
1) первинна фармакодинаміка	Доклінічні дослідження не проводились
2) вторинна фармакодинаміка	Доклінічні дослідження не проводились
3) фармакологія безпеки	Доклінічні дослідження не проводились
4) фармакодинамічні взаємодії	Доклінічні дослідження не проводились
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Доклінічні дослідження не проводились
2) всмоктування	Доклінічні дослідження не проводились
3) розподіл	Доклінічні дослідження не проводились
4) метаболізм	Доклінічні дослідження не проводились

5) виведення	Доклінічні дослідження не проводились
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Доклінічні дослідження не проводились
7) інші фармакокінетичні дослідження	Доклінічні дослідження не проводились
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Доклінічні дослідження не проводились
2) токсичність у разі повторних введень	Доклінічні дослідження не проводились
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Доклінічні дослідження не проводились
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Доклінічні дослідження не проводились
додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	
ембріотоксичність	Доклінічні дослідження не проводились
пренатальна і постнатальна токсичність	
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	

6) місцева переносимість	Доклінічні дослідження не проводились
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	Доклінічні дослідження не проводились
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Доклінічні дослідження не проводились

Заявник  
 (власник  
 реєстраційного  
 посвідчення)

  
 (підпись)  
 Зарецька Г. В.  
 (П. І. Б.)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Адажио®, таблетки вкриті плівкою оболонкою, 5 мг (Оланзапін)
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	АТ «Фармак»
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, кодований номер клінічного випробування	Порівняльне, відкрите, рандомізоване, з двома послідовностями і двома періодами, перехресне клінічне випробування з оцінки біоеквівалентності досліджуваного препарату Оланзапін, таблетки вкриті плівкою оболонкою, 5 мг (АТ «Фармак», Україна), та референтного препарату Зипрекса®, таблетки вкриті оболонкою, 5 мг («Eli Lilly, Nederland B.V.», Нідерланди), за участю здорових добровольців чоловічої та жіночої статі при одноразовому прийомі натще  Код клінічного випробування: FK/ONZP/2019
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	3 21.10.2020 року по 30.11.2020 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 32 Фактична: 31

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Оцінити біоеквівалентність досліджуваного препарату Оланзапін, таблетки вкриті плівковою оболонкою, 5 мг (АТ «Фармак», Україна) та референтного препарату Зипрекса®, таблетки вкриті оболонкою, 5 мг, («Eli Lilly, Nederland B.V.», Нідерланди).</p> <p>Дослідити безпеку та переносимість Оланзапін, таблеток вкритих плівковою оболонкою, 5 мг.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Одноцентрое, відкрите, лабораторно-засліписане, рандомізоване, з двома послідовностями і двома періодами, розділеними періодом відмивання щонайменше 21 день, перехресне клінічне дослідження біоеквівалентності з одноразовим прийомом досліджуваного препарату за участю здорових добровольців чоловіків та жінок при прийомі натще.</p>
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Здорові чоловіки та невагітні жінки, жінки, що не годують груддю, віком <math>\geq 18</math> та <math>\leq 55</math> років (на день підписання інформованої згоди). Європеоїдна раса.</li> <li>2. Некурці або колишні курці (визначається як людина, яка кинула палити щонайменше за 6 місяців до першого прийому досліджуваного лікарського засобу).</li> <li>3. Індекс маси тіла (ІМТ) <math>\geq 18,5</math> та <math>\leq 30</math> кг / <math>m^2</math>, включно; маса тіла між 50 кг та 100 кг (на день скринінгу).</li> <li>4. Суб'єкт, який доступний протягом всього дослідження, і надав письмову інформовану згоду</li> <li>5. Суб'єкти з задовільним станом здоров'я, що визначається за результатами анамнезу, фізикального обстеження, оцінки життєво важливих функцій (частота пульсу, систолічний та діастолічний артеріальний тиск, та температура тіла) та ЕКГ у 12 відведеннях. Незначні відхилення за межами референтних значень будуть прийняті, якщо на думку Дослідника вони не є клінічно значущими.</li> <li>6. Усі результати лабораторного скринінгу в межах норми. Незначні відхилення за межами референтних значень будуть прийняті, якщо на думку Дослідника вони не є клінічно значущими.</li> <li>7. Згода на застосування протизаплідних заходів протягом усього дослідження, як жінками, так і чоловіками.</li> <li>8. Чеське громадянство.</li> </ol>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Оланзапін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва АТ «Фармак»</p> <p>1 таблетка містить оланзапіну 5 мг;</p> <p>Таблетку приймали перорально, в положенні сидячи, з 240 мл води, після щонайменше 10 годин натще під безпосереднім наглядом дослідника.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Зипрекса®, таблетки, вкриті оболонкою, виробництва «Eli Lilly, Nederland B.V.», Нідерланди</p> <p>1 таблетка містить оланзапіну 5 мг;</p> <p>Таблетку приймали перорально, в положенні сидячи, з 240 мл води, після щонайменше 10 годин натщесерце під безпосереднім наглядом дослідника</p>

15. Супутня терапія	За 28 днів до першого застосування досліджуваного лікарського засобу не дозволялося приймати ліки, що відпускаються за рецептами (за винятком контрацептивів). За 14 днів до першого застосування досліджуваного лікарського засобу не дозволялося приймати безрецептурні препарати, вітаміни або рослинні препарати, та харчові добавки. Ці обмеження застосовувались протягом всього дослідження.						
16. Критерії оцінки ефективності	<p>На основі вимірювань оланzapіну в плазмі крові визначали наступні фармакокінетичні параметри.</p> <p>Первинні фармакокінетичні параметри:</p> <p><math>C_{max}</math>, <math>AUC_{(0-72h)}</math></p> <p><math>C_{max}</math>: діапазон прийнятності 90% довірчого інтервалу для співвідношення геометричних середніх досліджуваного і референтного лікарського засобів повинні знаходитись в межах 80,00% - 125,00%.</p> <p><math>AUC_{(0-72h)}</math>: діапазон прийнятності 90% довірчого інтервалу для співвідношення геометричних середніх досліджуваного і референтного лікарського засобів повинні знаходитись в межах 80,00% - 125,00%.</p> <p>Вторинний фармакокінетичний параметр: <math>T_{max}</math>.</p>						
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Частота ПЯ / ПР і серйозних ПЯ / ПР.</li> <li>- Частота випадків клінічно значущих змін лабораторних показників.</li> <li>- Частота випадків клінічно значущих змін даних об'єктивного огляду(життєво важливі функції).</li> <li>- Частота випадків клінічно значущих змін даних інструментального обстеження (ЕКГ).</li> </ul>						
18. Статистичні методи	<p>ANOVA (дисперсійний аналіз), метод найменших квадратів для досліджуваного і референтного лікарських засобів, міжсуб'єктна варіабельність і потужність були обраховані для Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{(0-72h)}</math>. Для первинних фармакокінетичних параметрів були обраховані співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів для досліджуваного і референтного лікарських засобів і два односторонніх критерія для 90% довірчого інтервалу.</p> <p>Вищезазначені статистичні аналізи проводились із застосуванням процедури SAS® GLM.</p> <p>Крім того, були проведені непараметричний тест Вількоаксона та медіанні тести для середнього ефекту впливу для <math>t_{max}</math>.</p>						
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	В групи були включені добровольці віком від 22 до 55 років. Середній вік добровольців склав $39,2 \pm 9,5$ років. Серед включених в клінічне дослідження пацієнтів було 17 чоловіків та 15 жінок.						
20. Результати ефективності	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Пара-метр</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Геометричне середнє, розраховане методом найменших квадратів</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Спів-відно-шення T/R (%)</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">90% Довірчий інтервал (%)</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">BE</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;"><math>CV_{intra} (%)</math></th> </tr> </thead> </table>	Пара-метр	Геометричне середнє, розраховане методом найменших квадратів	Спів-відно-шення T/R (%)	90% Довірчий інтервал (%)	BE	$CV_{intra} (%)$
Пара-метр	Геометричне середнє, розраховане методом найменших квадратів	Спів-відно-шення T/R (%)	90% Довірчий інтервал (%)	BE	$CV_{intra} (%)$		

	N	Test	N	Ref.			Нижня межа	Верхня межа		
AUC <sub>(0-72h)</sub> (ng·h/mL)	31	205.211	31	204.463	100.37	98.28	102.50	ТАК	4.87	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	31	6.706	31	6.704	100.03	95.29	104.99	ТАК	11.26	

Для оцінки біоеквівалентності досліджуваного та референтного препаратів використовували фармакокінетичні параметри AUC<sub>(0-t)</sub> та C<sub>max</sub> оланзапіну.

Результати підтвердили, що 90% довірчі інтервали для співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів для AUC<sub>(0-72h)</sub> і C<sub>max</sub> оланзапіну знаходяться у діапазоні прийнятності біоеквівалентності 80,00% - 125,00%.

21. Результати безпеки	<p>Під час дослідження у п'яти суб'єктів спостерігалося, в цілому, сім легких та одна помірна побічні реакції. Чотири легкі побічні реакції були пов'язані з досліджуваним препаратом Олланзапін, таблетки вкриті плівковою оболонкою, 5 мг. Три легкі та одна помірна побічна реакція були пов'язані з референтним лікарським засобом. Жодних серйозних побічних реакцій не було.</p> <p>Препарат Оланзапін, таблетки вкриті плівковою оболонкою, 5 мг, виробництва АТ «Фармак», Україна добре переносився добровольцями. Виявлені побічні реакції, розцінені як несерйозні. Не було виявлено значних відмінностей за оцінкою переносимості в групах.</p> <p>В динаміці вираженості суб'єктивних скарг за більшістю оцінюваних показників не було значущих відмінностей між групами досліджуваних.</p>
------------------------	---

22. Висновок (заключення)	Грунтуючись на результатах аналізу фармакокінетичних параметрів C <sub>max</sub> , AUC <sub>0-t</sub> та AUC <sub>(0-∞)</sub> , отриманих в клінічному випробуванні, та враховуючи порівнянну переносимість досліджуваного лікарського засобу, можна зробити заключення, що лікарський засіб Оланзапін, таблетки вкриті плівковою оболонкою, 5 мг, виробництва АТ «Фармак», Україна, є біоеквівалентним до референтного препарату Зипрекса®, таблетки вкриті оболонкою, 5 мг, виробництва «Eli Lilly, Nederland B.V.», Нідерланди
---------------------------	---

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

  
 (підпись)  
 Зарецька Г.В.  
 (П. І. Б.)