

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	АЛПРАЗОЛАМ ГРІНДЕКС таблетки по 0,25 мг або 0,5 мг або 1 мг; по 10 таблеток у блістері; по 1, 2, 3, 5, 6 або 10 блістерів у картонній коробці
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати Лікарський засіб, що подається на реєстрацію, відповідає референтному препарату за кількісним та якісним складом діючої речовини, у тій самій лікарській формі та є фармацевтично еквівалентним лікарському засобу відповідно до статті 10(1) Директиви 2001/83/ЄС (генеричний препарат), тому заявник не зобов'язаний надавати результати доклінічних випробувань.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Ні
2) вторинна фармакодинаміка	Ні
3) фармакологія безпеки	Ні
4) фармакодинамічні взаємодії	Ні
3. Фармакокінетика:	
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:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Ні
2) токсичність у разі повторних введень	Ні
3) генотоксичність: in vitro	Ні
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Ні
4) канцерогенність:	Ні
довгострокові дослідження	Ні
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Ні
додаткові дослідження	Ні
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Ні
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	Ні
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	Ні
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Лікарський засіб є фармацевтично еквівалентним референтному препарату і має такі ж фізико-хімічні характеристики та токсикологічний профіль. Відповідно до статті 10(1) Директиви 2001/83/ЄС заявник не зобов'язаний надавати результати доклінічних випробувань, якщо він може продемонструвати, що лікарський засіб є генеричним лікарським засобом референтного препарату. Результати фармакологічних та токсикологічних досліджень замінено на посилання на наукову літературу.

Заявник:

АТ «Гріндекс», Латвія

(підпис)

Менеджер з реєстрації та фармаконагляду Представництва
„АС „Гріндекс” в Україні Тисленко С.

(П. І. Б.)



ЗВІТ
про клінічні випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АЛПРАЗОЛАМ ГРІНДЕКС таблетки по 0,25 мг або 0,5 мг або 1 мг; по 10 таблеток у блистері; по 1, 2, 3, 5, 6 або 10 блистерів у картонній коробці
2. Заявник	АТ «Гріндекс», Латвія / JS Company «Grindeks», Latvia
3. Виробник	АТ «Гріндекс», Латвія / JS Company «Grindeks», Latvia
4. Проведені дослідження:	так <u>так</u> 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	Рандомізоване, двостороннє, двоперіодичне, перехресне, відкрите, лабораторно-сліпе, однодозове дослідження біоеквівалентності таблеток алпразоламу 1 мг (досліджуваний препарат) та таблеток Ксанакс® (алпразолам) 1 мг (референтний препарат) після одноразового перорального прийому 1 мг здоровими дорослими натщесерце. Код протоколу: ALP.1/369
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність; Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	04/10/2021-09/11/2021
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Йорданія
9. Кількість досліджуваних	26
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: оцінити біоеквівалентність між алпразоламом по 1 мг (досліджуваний препарат/виробник: АТ «Гріндекс», Латвія) та Ксанакс® (алпразолам) по 1 мг (референтний препарат/виробник: Пфайзер Італія С.р.л.) у здорових дорослих добровольців в умовах голодування.

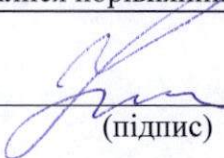
	<p>Вторинна мета: Моніторинг безпеки суб'єктів, що беруть участь у дослідженні, за допомогою лабораторних досліджень, життєвих показників, ЕКГ, фізикального обстеження та моніторингу АЕ/САЕ.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Рандомізоване, двостороннє, двоперіодичне, двопослідовне, перехресне, однокислове, відкрите/лабораторно-сліпе дослідження з періодом виведення (між дозами) впродовж 07 днів в умовах голодування.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Суб'єктами дослідження були здорові добровольці з Йорданії віком від 18 до 50 років (включно).</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: Алпразолам, таблетки по 1 мг. Вироблено АТ «Гріндекс», Латвія Номер серії: 7970521 Дата повторного випробування: червень/2022 Застосування: Таблетку алпразоламу 1×1 мг приймали перорально, запиваючи 240 ± 2 мл теплої води (кімнатної температури), після нічного голодування тривалістю не менше 8 годин, вранці 1-го дня кожного періоду згідно з планом рандомізації. Суб'єктів проінструктували проковтнути таблетку (не розламувати, не розжовувати, не розсмоктувати і не подрібнювати).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: Ксанакс® (алпразолам), таблетки по 1 мг. Виробництво Пфайзер Італія С.р.л. Номер серії: DT1124 Термін придатності: січень/2023 Засіб для застосування: Таблетку алпразоламу 1×1 мг приймали перорально, запиваючи 240 ± 2 мл теплої води (кімнатної температури), після нічного голодування тривалістю не менше 8 годин, вранці 1-го дня кожного періоду згідно з планом рандомізації. Суб'єктів проінструктували проковтнути таблетку (не розламувати, не розжовувати, не розсмоктувати і не подрібнювати). Ефективність: Досліджуваний препарат Алпразолам, таблетки по 1 мг, порівнювали з активним контролем лікування «Ксанакс® (Алпразолам), таблетки по 1 мг». Біоеквівалентність продемонстрована, оскільки 90% ДІ для C_{max}, та AUC_{0-t}</p>

	знаходяться в межах критеріїв прийнятності 80,00%-125,00%.
15. Супутня терапія	Вживання будь-яких призначених ліків протягом останніх чотирьох тижнів або безрецептурних лікарських засобів, вітамінів чи рослинних препаратів протягом останніх двох тижнів, що передували першому прийому, до здачі останнього фармакокінетичного зразка крові було заборонено. Виняток було зроблено для лікарських засобів, необхідних для лікування АЕ. Один (01) супутній лікарський засіб (парацетамол) призначався одному (01) суб'єкту під час цього дослідження для лікування зубного болю. Після тестування в біоаналітичній лабораторії було зроблено висновок, що наявність «Парацетамолу» разом з алпразоламом у зразках плазми суб'єкта не впливає на отримані концентрації.
16. Критерії оцінки ефективності	Для демонстрації біоеквівалентності: 90% довірчі інтервали (ДІ) для тестового/референтного співвідношення геометричних середніх для C_{max} , та AUC_{0-t} повинні знаходитися в межах прийняттого діапазону 80,00%-125,00% для алпразоламу.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека досліджуваного та референтного препаратів оцінювалася на основі клінічних та лабораторних обстежень до початку введення досліджуваного препарату та в кінці дослідження з регулярним спостереженням за суб'єктами під час ізоляції та реєстрації АЕ.
18. Статистичні методи	Фармакокінетичний та статистичний аналіз даних щодо алпразоламу проводили за допомогою валідованої програми WinNonlin® версії 8.3. ANOVA-аналіз (тестування послідовності, суб'єктів, вкладених у послідовність, продукту та періоду) з використанням 5% рівня значущості був проведений для логарифмічно трансформованих даних для C_{max} та AUC_{0-t} . 90% довірчі інтервали (ДІ) для тестового/референтного співвідношення геометричних середніх для C_{max} і AUC_{0-t} були розраховані на основі оцінки найменшого квадратичного середнього (LSMEANS) в ANOVA.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці з населення Йорданії, чоловіки, європеїдна раса, віком від 18 до 50 років (включно).
20. Результати ефективності	Біоеквівалентність продемонстрована в умовах голодування для таблеток алпразоламу 1 мг (досліджуваний препарат/виробник: АТ «Гріндекс», Латвія) та Ксанакс® (алпразолам) 1 мг (референтний препарат/виробник: Пфайзер Італія С.р.л.), оскільки 90% ДІ для C_{max} та AUC_{0-t} знаходяться в межах критеріїв прийнятності 80,00%-125,00%.
21. Результати безпеки	Під час дослідження було зареєстровано шість (06) небажаних явищ у шести (06) учасників дослідження (23,08%). Всі учасники з небажаними явищами повністю одужали. Жодне з цих небажаних явищ не було серйозним і не призвело до смерті жодного учасника. Щодо інтенсивності: всі небажані явища були розцінені як легкі. Про два (02) (33,33%) небажаних явища було повідомлено після застосування досліджуваного препарату, а про чотири (04) (66,67%) небажаних явища було повідомлено після застосування референтного препарату. Небажані явища відображають порівняльні профілі безпеки таблеток алпразоламу 1 мг (досліджуваний препарат, виробник АТ «Гріндекс», Латвія) та Ксанакс® (алпразолам) 1 мг (референтний препарат, виробник «Пфайзер Італія С.р.л.», Італія).
22. Висновок (заключення)	Загалом, за результатами дослідження продемонстровано біоеквівалентність між препаратом Алпразолам, таблетки по 1 мг (досліджуваний препарат/виробник АТ «Гріндекс», Латвія) та препаратом Ксанакс® (алпразолам), таблетки по 1 мг (референтний препарат/виробник Пфайзер Італія С.р.л.), а з точки зору профілів безпеки препарати виявилися порівнянними.

Заявник:

АТ «Гріндекс», Латвія


(підпис)

Менеджер з реєстрації та фармаконагляду Представництва
„АС „Гріндекс” в Україні Тисленко С.
(П. І. Б.)

