

## ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	<b>НЕКСОПРАЛ,</b> таблетки кишковорозчинні по 20 мг або по 40 мг; по 14 таблеток в блістері; по 1 блістеру в картонній коробці		
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>Генеричний лікарський засіб</b>		
2) проведені дослідження	Так <input type="checkbox"/>	Ні <input checked="" type="checkbox"/>	якщо ні, обґрунтувати
<p>Це гібридний лікарський засіб.</p> <p>Відповідно до вимог розділу III 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, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460 (зі змінами, чинна редакція) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС власні доклінічні дослідження не вимагаються</p>			
2. Фармакологія:			
1) первинна фармакодинаміка	<b>Не застосовується</b>		
2) вторинна фармакодинаміка	<b>Не застосовується</b>		
3) фармакологія безпеки	<b>Не застосовується</b>		
4) фармакодинамічні взаємодії	<b>Не застосовується</b>		
3. Фармакокінетика:			
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<b>Не застосовується</b>		
2) всмоктування	<b>Не застосовується</b>		
3) розподіл	<b>Не застосовується</b>		
4) метаболізм	<b>Не застосовується</b>		
5) виведення	<b>Не застосовується</b>		
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<b>Не застосовується</b>		
7) інші фармакокінетичні дослідження	<b>Не застосовується</b>		
4. Токсикологія:			
1) токсичність у разі одноразового введення	<b>Не застосовується</b>		
2) токсичність у разі повторних введень	<b>Не застосовується</b>		
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	<b>Не застосовується</b>		

<i>in vivo</i> (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
6) 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	Відповідно до типу поданої заяви (генеричний лікарський засіб) додаткові доклінічні дослідження не проводились. Заявником надано огляд доклінічних даних, який ґрунтується на огляді профільних літературних джерел.

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

АТ «Софарма», Болгарія





(підпис)

Герасимчук І. П.

(І. І. Б.)

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

Study No. 22-VIN-0302

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>НЕКСОПРАЛ</b> , таблетки кишковорозчинні по 20 мг або по 40 мг; по 14 таблеток в блістері; по 1 блістеру в картонній коробці		
2. Заявник	АТ «Софарма», Болгарія		
3. Виробник	Лабораторіос Ліконса С.А., Іспанія		
4. Проведені дослідження:	Так <input checked="" type="checkbox"/>	Ні <input type="checkbox"/>	якщо ні, обґрунтувати
<b>Біоеквівалентність/ Bioequivalence</b>			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб		
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>An Open Label, Balanced, Randomized, Two-Treatment, Two-Period, Two-Sequence, Single Dose, Crossover, Oral Bioequivalence Study of Esomeprazole delayed release tablets 40 mg of Laboratorios Liconsa, S.A. Spain and Nexium® mups® 40 mg comprimidos gastroresistentes (Esomeprazole gastro-resistant tablets) of Grünenthal Pharma, S.A. Doctor Zamenhof, 36 – 28027 Madrid, Spain in Healthy, Adult, Human Subjects Under Fasting Conditions.</p> <p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, із застосуванням одноразової дози з подвійним режимом лікування, з двома періодами та двома послідовностями, перехресне пероральне дослідження біоеквівалентності Esomeprazole, таблетки кишковорозчинні 40 мг виробництва Laboratorios Liconsa, S.A., Іспанія, і Nexium® mups® (Esomeprazole) 40 мг таблетки кишковорозчинні виробництва Grünenthal Pharma, S.A., Doctor Zamenhof, 36 – 28027 Madrid, Іспанія, у здорових дорослих добровольців натщесерце.</p> <p>Study No. 22-VIN-0302</p>		
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності		
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: з 10.02.2023 по 19.02.2023		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія		
9. Кількість досліджуваних	запланована: 34 завершили дослідження: 31 фармакокінетичний/статистичний аналіз: 31		

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою дослідження було оцінити біоеквівалентність таблеток Esomeprazole (НЕКСОПРАЛ), таблетки кишковорозчинні 40 мг виробництва Laboratorios Liconsa, S.A., Іспанія, і Nexium® mups® (Esomeprazole) 40 мг таблетки кишковорозчинні виробництва Grünenthal Pharma, S.A., Doctor Zamenhof, 36 – 28027 Madrid, Іспанія, у здорових дорослих добровольців натщесерце, а також моніторинг безпеки та переносимості препарату.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, із застосуванням одноразової дози з подвійним режимом лікування, з двома періодами та двома послідовностями, перехресне пероральне дослідження біоеквівалентності у здорових дорослих людей натщесерце.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 років (включно)</li> <li>2. Індекс маси тіла від 18,5 до 30 кг/м<sup>2</sup> (включно) з масою тіла не менше 45 кг.</li> <li>3. Суб'єкти з нормальним станом здоров'я, що визначається особистою історією хвороби, клінічним обстеженням і клінічно прийнятними результатами лабораторних досліджень.</li> <li>4. Суб'єкти, які мають клінічно прийнятну електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях.</li> <li>5. Суб'єкти, які мають клінічно прийнятний рентген грудної клітки, якщо зроблено.</li> <li>6. Суб'єкти, які мають негативний результат аналізу сечі на наркотики (включаючи амфетаміни, барбітурати, бензодіазепіни, марихуану, кокаїн і морфін).</li> <li>7. Суб'єкти, які не палять та не вживають алкоголь, з негативним результатом тесту на алкоголь у диханні.</li> <li>8. Суб'єкти, які бажають дотримуватися вимог протоколу та надати письмову інформовану згоду.</li> <li>9. Для чоловіків: Суб'єкти, які бажають дотримуватися схваленого методу контролю над народжуваністю (подвійний бар'єрний метод) протягом усього періоду дослідження за оцінкою дослідника(ів), наприклад презерватив зі сперміцидом, презерватив з діафрагмою або утримання. Суб'єкти також не повинні здавати сперму протягом цього часу.</li> <li>10. Для жінок: Суб'єкти жіночої статі, які мають негативний результат тесту на вагітність у сечі під час скринінгу та негативний β-ХГЛ (тест на вагітність) під час вступу в період 01. Жінки репродуктивного віку, які використовують прийнятний метод контрацепції протягом усього періоду дослідження, визначений дослідником, наприклад, негормональна внутрішньоматкова спіраль (ВМС), утримання або подвійна бар'єрна</li> </ol>

	<p>контрацепція (презерватив + діафрагма, презерватив + сперміцид або піна). Або жінки в постменопаузі протягом щонайменше 1 року. Якщо менше 1 року, то за умови використання прийнятних методів контрацепції, зазначених вище.</p> <p>Або жінки з хірургічною стерилізацією (двостороння трубна лігатура, двостороння оваріоектомія або гістеректомія).</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний лікарський засіб – Езомепразол (Нексопрал), таблетки кишковорозчинні по 40 мг; виробництва Laboratorios Liconsa, S.A., Іспанія, <u>Разова доза</u> – 40 мг <u>Спосіб застосування</u> – перорально натщесерце.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Референтний лікарський засіб – Nexium® mups® (Esomeprazole) 40 мг таблетки кишковорозчинні виробництва Grünenthal Pharma, S.A., Doctor Zamenhof, 36 – 28027 Madrid, Іспанія <u>Разова доза</u> – 40 мг <u>Спосіб застосування</u> – перорально натщесерце.</p>
15. Супутня терапія	<p>Вживання будь-яких призначених препаратів або безрецептурного лікування, включаючи вакцини, вітаміни та трав'яні засоби, заборонено протягом 30 днів до введення дози періоду 01, і дані препарати будуть заборонені до завершення дослідження.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінка біоеквівалентності препаратів за умов голодування ґрунтувалася на основі статистичних результатів 90% довірчих інтервалів для геометричних середніх співвідношень найменших квадратів T/R (%) фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-\infty}</math> для езомепразолу. Діапазон прийнятності для біоеквівалентності становить 80,00%-125,00% для 90% довірчих інтервалів співвідношень геометричних найменших квадратів T/R для <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-\infty}</math>.</p> <p>Фармакокінетичні параметри, що будуть аналізуватися: <u>Первинні кінцеві точки:</u> <math>AUC_{0-t}</math>, <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math>. <u>Вторинні кінцеві точки:</u> <math>T_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>\lambda_z</math> and <math>AUC_{\%Extrap\_obs}</math></p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека ґрунтувалася на оцінці несприятливих явищ; клінічних та лабораторних обстеженнях.</p>
18. Статистичні методи	<p>Описова статистика, така як кількість спостережень (N), середнє значення, стандартне відхилення (SD), мінімум, медіана, максимум, відсотковий коефіцієнт варіації (%CV) і середнє геометричне, розраховане для профілю концентрації в кожній часовій точці та</p>

	<p>фармакокінетичних параметрів для кожної формули за допомогою програмного забезпечення Phoenix WinNonlin® 8.3 або новішої версії (Pharsight Corporation, USA);</p> <p>Статистичний аналіз логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math> для езомепразолу буде проведений із використанням пакета SAS® (SAS Institute Inc., США, версія 9.4 або новіша).</p>																																																									
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 років та індексом маси тіла від 18,5 до 30.</p>																																																									
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У дослідженні взяли участь 34 учасники. 31 учасник завершив обидва періоди дослідження. Фармакокінетичний і статистичний аналізи були виконані для 31 учасника.</p> <p>Отримані фармакокінетичні параметри езомепразолу узагальнені нижче:</p> <table border="1" data-bbox="730 786 1543 1317"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичні параметри (одиниці)</th> <th colspan="2">Середнє арифметичне <math>\pm</math> SD (%CV) (N = 31)</th> </tr> <tr> <th>Референтний лікарський засіб (R)</th> <th>Досліджуваний лікарський засіб (T)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td>1786,588 <math>\pm</math> 619,7832 (34,69%)</td> <td>1757,319 <math>\pm</math> 672,6854 (38,28%)</td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}</math> (год)<sup>#</sup></td> <td>2,250 (1,25 – 4,00)</td> <td>2,250 (1.25 - 5.00)</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (год*нг/мл)</td> <td>6266,403 <math>\pm</math> 3112,9187 (49,68%)</td> <td>5878,766 <math>\pm</math> 3125,7929 (53,17%)</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-\infty}</math> (год*нг/мл)</td> <td>6327,500 <math>\pm</math> 3136,7648 (49,57%)</td> <td>5936,639 <math>\pm</math> 3148,6967 (53,04%)</td> </tr> <tr> <td><math>t_{1/2}</math> (год)</td> <td>1,562 <math>\pm</math> 0,5366 (34,35%)</td> <td>1,502 <math>\pm</math> 0,5551 (36,96%)</td> </tr> <tr> <td><math>\lambda_z</math> (1/год)</td> <td>0,502 <math>\pm</math> 0,1951 (38,88%)</td> <td>0,525 <math>\pm</math> 0,1953 (37,18%)</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{\%Extrap\_obs}</math> (%)</td> <td>1,066 <math>\pm</math> 0,6485 (60,81%)</td> <td>1,061 <math>\pm</math> 0,6159 (58,03%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>#</sup> Для <math>T_{max}</math>, медіана (min – max)</p> <p>Статистичні результати для первинних фармакокінетичних параметрів езомепразолу узагальнені нижче:</p> <table border="1" data-bbox="730 1469 1543 1899"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичні параметри (одиниці)</th> <th colspan="3">Геометричне середнє значення найменших квадратів та їх відношення (n = 31)</th> <th rowspan="2">Внутрішньособ'єктний коефіцієнт варіації (%)</th> <th rowspan="2">90% довірчий інтервал</th> <th rowspan="2">Power (%)</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваний ЛЗ (T)</th> <th>Референтний ЛЗ (R)</th> <th>(T/R) (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td>1626,943</td> <td>1654,602</td> <td>98.33</td> <td>19,27</td> <td>90,52% - 106,81%</td> <td>99,63</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (год*нг/мл)</td> <td>4994,582</td> <td>5258,529</td> <td>94.98</td> <td>16,45</td> <td>88,48% - 101,96%</td> <td>99,95</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-\infty}</math> (год*нг/мл)</td> <td>5048,401</td> <td>5315,649</td> <td>94,97</td> <td>16,41</td> <td>88,49%-101,93%</td> <td>99,95</td> </tr> </tbody> </table> <p>З наведеної вище таблиці видно, що 90% довірчі інтервали для геометричних середніх співвідношень найменших квадратів (T/R) для всіх первинних фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math>, знаходяться в діапазоні прийнятності від 80,00% до 125,00%.</p>	Фармакокінетичні параметри (одиниці)	Середнє арифметичне $\pm$ SD (%CV) (N = 31)		Референтний лікарський засіб (R)	Досліджуваний лікарський засіб (T)	$C_{max}$ (нг/мл)	1786,588 $\pm$ 619,7832 (34,69%)	1757,319 $\pm$ 672,6854 (38,28%)	$T_{max}$ (год) <sup>#</sup>	2,250 (1,25 – 4,00)	2,250 (1.25 - 5.00)	$AUC_{0-t}$ (год*нг/мл)	6266,403 $\pm$ 3112,9187 (49,68%)	5878,766 $\pm$ 3125,7929 (53,17%)	$AUC_{0-\infty}$ (год*нг/мл)	6327,500 $\pm$ 3136,7648 (49,57%)	5936,639 $\pm$ 3148,6967 (53,04%)	$t_{1/2}$ (год)	1,562 $\pm$ 0,5366 (34,35%)	1,502 $\pm$ 0,5551 (36,96%)	$\lambda_z$ (1/год)	0,502 $\pm$ 0,1951 (38,88%)	0,525 $\pm$ 0,1953 (37,18%)	$AUC_{\%Extrap\_obs}$ (%)	1,066 $\pm$ 0,6485 (60,81%)	1,061 $\pm$ 0,6159 (58,03%)	Фармакокінетичні параметри (одиниці)	Геометричне середнє значення найменших квадратів та їх відношення (n = 31)			Внутрішньособ'єктний коефіцієнт варіації (%)	90% довірчий інтервал	Power (%)	Досліджуваний ЛЗ (T)	Референтний ЛЗ (R)	(T/R) (%)	$C_{max}$ (нг/мл)	1626,943	1654,602	98.33	19,27	90,52% - 106,81%	99,63	$AUC_{0-t}$ (год*нг/мл)	4994,582	5258,529	94.98	16,45	88,48% - 101,96%	99,95	$AUC_{0-\infty}$ (год*нг/мл)	5048,401	5315,649	94,97	16,41	88,49%-101,93%	99,95
Фармакокінетичні параметри (одиниці)	Середнє арифметичне $\pm$ SD (%CV) (N = 31)																																																									
	Референтний лікарський засіб (R)	Досліджуваний лікарський засіб (T)																																																								
$C_{max}$ (нг/мл)	1786,588 $\pm$ 619,7832 (34,69%)	1757,319 $\pm$ 672,6854 (38,28%)																																																								
$T_{max}$ (год) <sup>#</sup>	2,250 (1,25 – 4,00)	2,250 (1.25 - 5.00)																																																								
$AUC_{0-t}$ (год*нг/мл)	6266,403 $\pm$ 3112,9187 (49,68%)	5878,766 $\pm$ 3125,7929 (53,17%)																																																								
$AUC_{0-\infty}$ (год*нг/мл)	6327,500 $\pm$ 3136,7648 (49,57%)	5936,639 $\pm$ 3148,6967 (53,04%)																																																								
$t_{1/2}$ (год)	1,562 $\pm$ 0,5366 (34,35%)	1,502 $\pm$ 0,5551 (36,96%)																																																								
$\lambda_z$ (1/год)	0,502 $\pm$ 0,1951 (38,88%)	0,525 $\pm$ 0,1953 (37,18%)																																																								
$AUC_{\%Extrap\_obs}$ (%)	1,066 $\pm$ 0,6485 (60,81%)	1,061 $\pm$ 0,6159 (58,03%)																																																								
Фармакокінетичні параметри (одиниці)	Геометричне середнє значення найменших квадратів та їх відношення (n = 31)			Внутрішньособ'єктний коефіцієнт варіації (%)	90% довірчий інтервал	Power (%)																																																				
	Досліджуваний ЛЗ (T)	Референтний ЛЗ (R)	(T/R) (%)																																																							
$C_{max}$ (нг/мл)	1626,943	1654,602	98.33	19,27	90,52% - 106,81%	99,63																																																				
$AUC_{0-t}$ (год*нг/мл)	4994,582	5258,529	94.98	16,45	88,48% - 101,96%	99,95																																																				
$AUC_{0-\infty}$ (год*нг/мл)	5048,401	5315,649	94,97	16,41	88,49%-101,93%	99,95																																																				

21. Результати безпеки	Досліджуваний та референтний лікарські засоби добре переносилися учасниками. Одне (01) небажане явище було зареєстровано під час пост-досліджувальної оцінки безпеки після введення досліджуваного препарату (Т).
22. Висновок (заклучення)	<p>90% довірчі інтервали для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math>, досліджуваного та референтного лікарського засобу знаходяться в межах стандартного діапазону прийнятності від 80% до 125%, відповідно до "Керівництва щодо дослідження біоеквівалентності (CPMP / EWP / QWP / 1401/98 Rev 1 / Corr **).</p> <p>Доведено, що досліджуваний препарат Езомепразол (Нексопрал), таблетки кишковорозчинні по 40 мг виробництва Laboratorios Liconsa S.A., Іспанія є біоеквівалентним референтному препарату Nexium® tmcps® 40 мг таблетки кишковорозчинні після застосування одноразової дози натщесерце у здорових добровольців.</p> <p>Оскільки для дозування 20 мг виконуються критерії відмови від проведення дослідження біоеквівалентності <i>in vivo</i>, визначені в діючому керівництві щодо дослідження біоеквівалентності, результати та висновки дослідження з біоеквівалентності для дозування 40 мг можуть бути екстрапольовані для дозування Нексопрал 20 мг.</p>

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

**АТ «Софарма»,  
Болгарія**





(підпис)

**Герасимчук І. П.**

(П. І. Б.)

12.09.2025

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування - № 1**  
**22-VIN-0301**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>НЕКСОПРАЛ,</b> таблетки кишковорозчинні по 20 мг або по 40 мг; по 14 таблеток в блістері; по 1 блістеру в картонній коробці		
2. Заявник	<b>АТ «Софарма», Болгарія</b>		
3. Виробник	<b>Лабораторіос Ліконса С.А., Іспанія</b>		
4. Проведені дослідження:	<b>Так</b> <input checked="" type="checkbox"/>	<b>Ні</b> <input type="checkbox"/>	якщо ні, обґрунтувати
<b>Біоеквівалентність/ Bioequivalence</b>			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>Генеричний лікарський засіб</b>		
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, із застосуванням одноразової дози з подвійним режимом лікування, з чотирма періодами та двома послідовностями, з повним відтворенням, перехресне пероральне дослідження біоеквівалентності Езомепразол, таблетки кишковорозчинні 40 мг виробництва Лабораторіос Ліконса С.А., Іспанія, і Нексіум® mups® (Езомепразол) 40 мг таблетки кишковорозчинні виробництва Грюненталь Фарма, С.А., Доктор Саменгоф, 36 – 28027 Мадрид, Іспанія, у здорових дорослих добровольців після прийому їжі. <b>22-VIN-0301</b>		
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності		
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: з 08.02.2023 по 03.03.2023		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія		
9. Кількість досліджуваних	запланована: 58 фактично: 58		
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою дослідження було оцінити біоеквівалентність таблеток Езомепразол (НЕКСОПРАЛ), таблетки кишковорозчинні 40 мг виробництва Лабораторіос Ліконса С.А., Іспанія, і Нексіум® mups® (Езомепразол) 40 мг таблетки кишковорозчинні виробництва Грюненталь Фарма, С.А., Доктор Саменгоф, 36 – 28027 Мадрид, Іспанія, у здорових дорослих добровольців після прийому їжі, а також моніторинг безпеки та переносимості препарату.		
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, із застосуванням одноразової дози з подвійним режимом		

	лікування, з чотирма періодами та двома послідовностями, з повним відтворенням, перехресне пероральне дослідження біоеквівалентності у здорових дорослих людей після прийому іжі.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 років (включно)</li> <li>2. Індекс маси тіла від 18,5 до 30 кг/м<sup>2</sup> (включно) з масою тіла не менше 45 кг.</li> <li>3. Суб'єкти з нормальним станом здоров'я, що визначається особистою історією хвороби, клінічним обстеженням і клінічно прийнятними результатами лабораторних досліджень.</li> <li>4. Суб'єкти, які мають клінічно прийнятну електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях.</li> <li>5. Суб'єкти, які мають клінічно прийнятний рентген грудної клітки, якщо зроблено.</li> <li>6. Суб'єкти, які мають негативний результат аналізу сечі на наркотики (включаючи амфетаміни, барбітурати, бензодіазепіни, марихуану, кокаїн і морфін).</li> <li>7. Суб'єкти, які не палять та не вживають алкоголь, з негативним результатом тесту на алкоголь у диханні.</li> <li>8. Суб'єкти, які бажають дотримуватися вимог протоколу та надати письмову інформовану згоду.</li> <li>9. Для чоловіків: Суб'єкти, які бажають дотримуватися схваленого методу контролю над народжуваністю (подвійний бар'єрний метод) протягом усього періоду дослідження за оцінкою дослідника(ів), наприклад презерватив зі сперміцидом, презерватив з діафрагмою або утримання. Суб'єкти також не повинні здавати сперму протягом цього часу.</li> <li>10. Для жінок: Суб'єкти жіночої статі, які мають негативний результат тесту на вагітність у сечі під час скринінгу та негативний β-ХГЛ (тест на вагітність) під час вступу в період 01. Жінки репродуктивного віку, які використовують прийнятний метод контрацепції протягом усього періоду дослідження, визначений дослідником, наприклад, негормональна внутрішньоматкова спіраль (ВМС), утримання або подвійна бар'єрна контрацепція (презерватив + діафрагма, презерватив + сперміцид або піна). Або жінки в постменопаузі протягом щонайменше 1 року. Якщо менше 1 року, то за умови використання прийнятних методів контрацепції, зазначених вище. Або жінки з хірургічною стерилізацією</li> </ol>

	(двостороння трубна лігатура, двостороння оваріоектомія або гістеректомія).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб – Езомепразол (Нексопрал), таблетки кишковорозчинні по 40 мг; виробництва Лабораторіос Ліконса С.А., Іспанія, <u>Разова доза – 40 мг</u> <u>Спосіб застосування</u> – перорально після прийому їжі.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб – Нексіум® mups® (Езомепразол) 40 мг таблетки кишковорозчинні виробництва Грюненталь Фарма, С.А., Доктор Саменгоф, 36 – 28027 Мадрид, Іспанія <u>Разова доза – 40 мг</u> <u>Спосіб застосування</u> – перорально після прийому їжі.
15. Супутня терапія	Вживання будь-яких призначених препаратів або безрецептурного лікування, включаючи вакцини, вітаміни та трав'яні засоби, заборонено протягом 30 днів до введення дози періоду 01, і дані препарати будуть заборонені до завершення дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка біоеквівалентності препаратів ґрунтувалася на основі статистичних результатів 90% довірчих інтервалів для геометричних середніх співвідношень найменших квадратів T/R (%) фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ для езомепразолу.  Фармакокінетичні параметри, що будуть аналізуватися: <u>Первинні кінцеві точки:</u> $AUC_{0-t}$ , $C_{max}$ та $AUC_{0-\infty}$ . <u>Вторинні кінцеві точки:</u> $T_{max}$ , $t_{1/2}$ , $\lambda_z$ and $AUC_{\%Extrap\_obs}$
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека ґрунтувалася на оцінці несприятливих явищ; клінічних та лабораторних обстеженнях.
18. Статистичні методи	Описова статистика, така як кількість спостережень (N), середнє значення, стандартне відхилення (SD), мінімум, медіана, максимум, відсотковий коефіцієнт варіації (%CV) і середнє геометричне, розраховане для профілю концентрації в кожній часовій точці та фармакокінетичних параметрів для кожної формули за допомогою програмного забезпечення Phoenix WinNonlin® 8.3 або новішої версії (Pharsight Corporation, USA); Статистичний аналіз логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ , $AUC_{0-\infty}$ для езомепразолу проведений із використанням пакета SAS® (SAS Institute Inc., США, версія 9.4 або новіша).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 років та індексом маси тіла від 18,5 до 30.

20. Результати ефективності	<p>Геометричне середнє відношення (Т/Р) перебувало в межах стандартного діапазону прийнятності 80,00%-125,00% для основного фармакокінетичного параметра <math>C_{max}</math>.</p> <p>90% довірчий інтервал для геометричного середнього відношення (Т/Р) знаходився в межах діапазону прийнятності 80,00%-125,00% для основних фармакокінетичних параметрів <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math>.</p>
21. Результати безпеки	<p>Досліджуваний та референтний лікарські засоби добре переносилися учасниками.</p> <p>Загалом під час дослідження було зареєстровано чотири (04) побічні ефекти. Всі побічні ефекти мали легкий або помірний характер. Протягом дослідження не було зафіксовано жодних випадків смерті або серйозних побічних ефектів.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Встановлено, що 90% довірчі інтервали для геометричного середнього відношення (Т/Р) для логарифмічно перетворених основних фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-\infty}</math> перебувають у межах відповідних діапазонів прийнятності. Крім того, геометричне середнє відношення (Т/Р) також знаходиться в межах стандартного діапазону прийнятності 80,00% - 125,00% для <math>C_{max}</math>.</p> <p>Доведено, що досліджуваний препарат Езомепразол (Нексопрал), таблетки кишковорозчинні по 40 мг виробництва Лабораторієс Ліконса С.А., Іспанія, у порівнянні з референтним препаратом Нексіум® турс® 40 мг таблетки кишковорозчинні відповідає критеріям біоеквівалентності за швидкістю і ступенем абсорбції після застосування одноразової дози після прийому їжі.</p>

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

АТ «Софарма»,  
Болгарія

(підпис)  
**Герасимчук І. П.**  
документ № П.І. В.У



12.09.2025

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування – № 2**

**22-VIN-0302**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>НЕКСОПРАЛ,</b> таблетки кишковорозчинні по 20 мг або по 40 мг; по 14 таблеток в блістері; по 1 блістеру в картонній коробці		
2. Заявник	<b>АТ «Софарма», Болгарія</b>		
3. Виробник	<b>Лабораторіос Ліконса С.А., Іспанія</b>		
4. Проведені дослідження:	<b>Так</b> <input checked="" type="checkbox"/>	<b>Ні</b> <input type="checkbox"/>	якщо ні, обґрунтувати
<b>Біоеквівалентність/ Bioequivalence</b>			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>Генеричний лікарський засіб</b>		
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, із застосуванням одноразової дози з подвійним режимом лікування, з двома періодами та двома послідовностями, перехресне пероральне дослідження біоеквівалентності Езомепразол, таблетки кишковорозчинні 40 мг виробництва Лабораторіос Ліконса С.А., Іспанія, і Нексіум® tups® (Езомепразол) 40 мг таблетки кишковорозчинні виробництва Грюненталь Фарма, С.А., Доктор Саменгоф, 36 – 28027 Мадрид, Іспанія, у здорових дорослих добровольців натщесерце.  <b>22-VIN-0302</b>		
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності		
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: з 10.02.2023 по 19.02.2023		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія		
9. Кількість досліджуваних	запланована: 34 фактично: 34		
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою дослідження було оцінити біоеквівалентність таблеток Езомепразол (НЕКСОПРАЛ), таблетки кишковорозчинні 40 мг виробництва Лабораторіос Ліконса С.А., Іспанія, і Нексіум® tups® (Езомепразол) 40 мг таблетки кишковорозчинні виробництва Грюненталь Фарма, С.А., Доктор Саменгоф, 36 – 28027 Мадрид, Іспанія, у здорових дорослих добровольців натщесерце, а також моніторинг безпеки та переносимості препарату.		

11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, із застосуванням одноразової дози з подвійним режимом лікування, з двома періодами та двома послідовностями, перехресне пероральне дослідження біоеквівалентності у здорових дорослих людей натщесерце.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 років (включно)</li> <li>2. Індекс маси тіла від 18,5 до 30 кг/м<sup>2</sup> (включно) з масою тіла не менше 45 кг.</li> <li>3. Суб'єкти з нормальним станом здоров'я, що визначається особистою історією хвороби, клінічним обстеженням і клінічно прийнятними результатами лабораторних досліджень.</li> <li>4. Суб'єкти, які мають клінічно прийнятну електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях.</li> <li>5. Суб'єкти, які мають клінічно прийнятний рентген грудної клітки, якщо зроблено.</li> <li>6. Суб'єкти, які мають негативний результат аналізу сечі на наркотики (включаючи амфетаміни, барбітурати, бензодіазепіни, марихуану, кокаїн і морфін).</li> <li>7. Суб'єкти, які не палять та не вживають алкоголь, з негативним результатом тесту на алкоголь у диханні.</li> <li>8. Суб'єкти, які бажають дотримуватися вимог протоколу та надати письмову інформовану згоду.</li> <li>9. Для чоловіків: Суб'єкти, які бажають дотримуватися схваленого методу контролю над народжуваністю (подвійний бар'єрний метод) протягом усього періоду дослідження за оцінкою дослідника(ів), наприклад презерватив зі сперміцидом, презерватив з діафрагмою або утримання. Суб'єкти також не повинні здавати сперму протягом цього часу.</li> <li>10. Для жінок: Суб'єкти жіночої статі, які мають негативний результат тесту на вагітність у сечі під час скринінгу та негативний β-ХГЛ (тест на вагітність) під час вступу в період 01. Жінки репродуктивного віку, які використовують прийнятний метод контрацепції протягом усього періоду дослідження, визначений дослідником, наприклад, негормональна внутрішньоматкова спіраль (ВМС), утримання або подвійна бар'єрна контрацепція (презерватив + діафрагма, презерватив + сперміцид або піна). Або жінки в постменопаузі протягом щонайменше 1 року. Якщо менше 1 року, то за умови використання прийнятних методів</li> </ol>

	контрацепції, зазначених вище. Або жінки з хірургічною стерилізацією (двостороння трубна лігатура, двостороння оваріоектомія або гістеректомія).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб – Езомепразол (Нексопрал), таблетки кишковорозчинні по 40 мг; виробництва Лабораторіос Ліконса С.А., Іспанія, <i>Разова доза – 40 мг</i> <i>Спосіб застосування – перорально натщесерце.</i>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб – Нексіум® mups® (Езомепразол) 40 мг таблетки кишковорозчинні виробництва Грюненталь Фарма, С.А., Доктор Саменгоф, 36 – 28027 Мадрид, Іспанія <i>Разова доза – 40 мг</i> <i>Спосіб застосування – перорально натщесерце.</i>
15. Супутня терапія	Вживання будь-яких призначених препаратів або безрецептурного лікування, включаючи вакцини, вітаміни та трав'яні засоби, заборонено протягом 30 днів до введення дози періоду 01, і дані препарати будуть заборонені до завершення дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка біоеквівалентності препаратів за умов голодування ґрунтувалася на основі статистичних результатів 90% довірчих інтервалів для геометричних середніх співвідношень найменших квадратів T/R (%) фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ для езомепразолу. Діапазон прийнятності для біоеквівалентності становить 80,00%-125,00% для 90% довірчих інтервалів співвідношень геометричних найменших квадратів T/R для $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ .  Фармакокінетичні параметри, що будуть аналізуватися: <u>Первинні кінцеві точки:</u> $AUC_{0-t}$ , $C_{max}$ та $AUC_{0-\infty}$ . <u>Вторинні кінцеві точки:</u> $T_{max}$ , $t_{1/2}$ , $\lambda_z$ and $AUC_{\%Extrap\_obs}$
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека ґрунтувалася на оцінці несприятливих явищ; клінічних та лабораторних обстеженнях.
18. Статистичні методи	Описова статистика, така як кількість спостережень (N), середнє значення, стандартне відхилення (SD), мінімум, медіана, максимум, відсотковий коефіцієнт варіації (%CV) і середнє геометричне, розраховане для профілю концентрації в кожній часовій точці та фармакокінетичних параметрів для кожної формули за допомогою програмного забезпечення Phoenix WinNonlin® 8.3 або новішої версії (Pharsight Corporation, USA); Статистичний аналіз логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ , $AUC_{0-\infty}$ для езомепразолу буде проведений із використанням пакета SAS® (SAS Institute Inc., США, версія 9.4 або новіша).

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 років та індексом маси тіла від 18,5 до 30.
20. Результати ефективності	90% довірчі інтервали для геометричних середніх співвідношень найменших квадратів (T/R) для всіх первинних фармакокінетичних параметрів – $C_{max}$ , $AUC_{0-1}$ та $AUC_{0-\infty}$ , знаходяться в межах прийнятності від 80,00% до 125,00%.
21. Результати безпеки	Досліджуваний та референтний лікарські засоби добре переносилися учасниками. Одне (01) небажане явище було зареєстровано під час пост-досліджувальної оцінки безпеки після введення досліджуваного препарату (Т).
22. Висновок (заклучення)	<p>90% довірчі інтервали для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-1}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math>, досліджуваного та референтного лікарського засобу знаходяться в межах стандартного діапазону прийнятності від 80% до 125%, відповідно до "Керівництва щодо дослідження біоеквівалентності (CPMP / EWP / QWP / 1401/98 Rev 1 / Corr **).</p> <p>Доведено, що досліджуваний препарат Езомепразол (Нексопрал), таблетки кишковорозчинні по 40 мг виробництва Лабораторіос Ліконса С.А., Іспанія, є біоеквівалентним референтному препарату Нексіум® mups® 40 мг таблетки кишковорозчинні після застосування одноразової дози натщесерце у здорових добровольців.</p>

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

**АТ «Софарма»,  
Болгарія**



*(Handwritten signature)*  
(підпис)

**Герасимчук І. П.**  
(П. І. Б.)