

### Форма звіту про доклінічне дослідження

<p><b>1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)</b></p>	<p>ОНДААР, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, 4 мг або 8 мг (Ондансетрон ФСША)</p>
<p><b>1) Тип лікарського засобу, реєстрація якого проводилась або планувалась</b></p>	<p>Генеричний лікарський засіб</p>
<p><b>2. Фармакологія</b></p>	<p>Ондансетрон є селективним антагоністом рецепторів 5-НТ<sub>3</sub>. 5-НТ<sub>3</sub>-рецептор, серотоніновий іонний канал є селективно проникним для іонів Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> та Ca<sup>++</sup>, які беруть участь у процесі деполяризації. Серотонінові рецептори типу 5-НТ<sub>3</sub> присутні як периферично на кінцях блукаючого нерву, так і центрально в зоні запуску хеморецепторів в області постреми (АР). Цитотоксична хіміотерапія, як видається, пов'язана з вивільненням серотоніну з клітин ентерохромафіну тонкої кишки. У людей блювота зазвичай починається після введення протиракового препарату цисплатину. Вивільнений серотонін може стимулювати вагусний аферент через 5-НТ<sub>3</sub>-рецептори та ініціювати блювотний рефлекс.</p>
<p><b>1. Первинна фармакодинаміка</b></p>	<p>Ондансетрон був введений у клінічну практику як протиблювотний засіб для запобігання нудоти та блювоти, пов'язаних із початковими та повторними курсами еметогенної хіміотерапії раку, включаючи високі дози цисплатину. Він також використовується при післяопераційній нудоті та/або блювоті. Звичайна профілактика не рекомендується для пацієнтів, у яких мало ймовірності, що нудота та/або блювота виникнуть після операції. Пацієнтам, яким після операції слід уникати нудоти та/або блювоти, рекомендується ін'єкція ондансетрону, навіть коли ймовірність післяопераційної нудоти та/або блювоти низька. Пацієнтам, які не отримують профілактичних ін'єкцій ондансетрону та відчувають нудоту та/або блювоту після операції, ін'єкцію ондансетрону можна робити для запобігання подальшим випадкам.</p>
<p><b>2. Вторинна фармакодинаміка</b></p>	<p>Рецептори 5-НТ<sub>3</sub>, ГАМК<sub>A</sub>, гліцину та нікотинового ацетилхоліну (nACh) належать до надродини ліганд-іонних каналів. Субодиниці цих рецепторів виявляють велику гомологію послідовностей амінокислот. Через цю подібність багато препаратів, які діють на один тип рецепторів, часто діють і на інші рецептори цієї групи. Наприклад, деякі антагоністи 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторів діють на рецепторний комплекс ГАМК<sub>A</sub> (GABAAR) на додаток до рецепторів 5-НТ<sub>3</sub>. Ye Jh. та ін. продемонстрував місцеву знеболюючу</p>

	<p>властивість ондансетрону шляхом блокади натрієвих каналів у нейронах головного мозку щурів. Це спричиняє оніміння та збільшення болювого порогу при введенні підшкірно, як показує тест відсмикування хвоста у щурів. Це спостереження може мати клінічні наслідки, оскільки воно означає, що інтраопераційне введення ондансетрону в якості профілактики післяопераційного блювоти може також призвести до посилення знеболюючого ефекту опіоїдів, введених для контролю післяопераційного болю. Однак виробник визнає, що для перевірки цієї можливості будуть потрібні подальші клінічні дослідження. З цього дослідження видно, що ондансетрон буде конкурентно пригнічувати хлоридні (Cl<sup>-</sup>) струми, що активуються ГАМК або гліцином у гіпоталамічних та гіпокампальних нейронах щурів, з фіксованим потенціалом. Запобігаючи переміщенню Cl<sup>-</sup>, подальша гіперполяризація також пригнічується.</p> <p>Крім того, ондансетрон конкурентно пригнічував індуковану гліцином деполяризацію в новонароджених нейронах та індуковану гліцином гіперполяризацію у зрілих нейронах щурів. Виробник припустив, що антигліцинова властивість ондансетрону може відігравати значну роль у судомомах, індукованих ондансетроном, що спостерігаються <i>in vivo</i>.</p>
<p><b>3. Фармакологія безпеки</b></p>	<p>Ондансетрон, що вводився одноразово внутрішньовенно, високоєфективно пригнічував нудоти та блювоти, спричинених цисплатином, і був надзвичайно безпечним для застосування, як спостерігається під час дослідження. Щодо розгляду дози, 4 мг один раз на день вважається достатньо для профілактики нудоти та блювоти, спричиненої цисплатином.</p> <p>Не рекомендується коригувати дозу, коли ондансетрон застосовується для профілактики або лікування післяопераційної нудоти та блювоти для пацієнтів літнього віку та жінкам із зменшеним кліренсом для прийому препарату. Ондансетрон має високий терапевтичний індекс, оскільки повідомлялося про випадковий прийом перевищеної в 10 разів рекомендованої добової дози без летальних випадків.</p>
<p><b>4. Фармакодинамічні взаємодії</b></p>	<p>Компанія-новатор (Глаксо Велком Корп.) провела порівняльні доклінічні дослідження для вивчення впливу основи ондансетрону та ондансетрону гідрохлориду на блювоту, викликану цисплатином, у <i>Suncus murinus</i> (азіатська землерийка) та рефлекс фон Бецоляда-Яріша (BJR) у щурів. Як основа</p>

	<p>ондансетрону, так і його сольова форма спричинили зменшення випадків блювоти та тривалості блювоти у ряду випробуваних тварин. Дослідження також показало пов'язане з впливом збільшення часу від початку терапії до першого випадку блювоти. Не було значущих відмінностей між протиблювотним впливом основи ондансетрону та ондансетрону гідрохлориду.</p> <p>В іншому дослідженні щурів знеболювали уретаном (1,25 г/кг, в/в), підключали штучне дихання і внутрішньовенно вводили зростаючі дози агоніста 5-НТ<sub>3</sub> 2-метил-5-НТ (2,5, 5, 10, 20, 40, 80 та 160 мкг/кг) по 1 мл/кг кожні 15 хв; інтрадуоденальне введення ондансетрону (67, 100, 150 та 225 мкг/кг) та солі ондансетрону HCl (67, 100, 150 та 225 мкг/кг) пригнічувало індукований 2-метил-5-НТ рефлекс Бецольда-Яріша. Значення ID<sub>50</sub> становили 132,5 та 102,2 мкг/кг для основи та солі відповідно. Загалом, не було суттєвої різниці між антагоністичним впливом основи та сольової форми на рефлекс Бецольда-Яріша у щурів, які знаходилися під анестезією.</p>
<p><b>3. Фармакокінетика</b></p>	
<p><b>1. Аналітичні методики та звіти щодо їх валідації</b></p>	<p>Антагоністи серотонінових 5-гідрокситриптамінових (5-НТ<sub>3</sub>) рецепторів (похідні сетрону) - це препарати, що застосовуються для лікування пацієнтів з викликанною хіміотерапією або післяопераційною, нудотою та блювотою. Ондансетрон - антагоніст 5-НТ<sub>3</sub> рецепторів першого покоління.</p> <p>Заявлена література показала, що УФ/В спектrophотометричні.</p> <p>Методи можуть бути використані для визначення ондансетрону як окремо, так і в суміші з іншими лікарськими засобами у фармацевтиці. Встановлено, що метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ)-УФ є точним методом визначення ондансетрону в різних зразках, наприклад у плазмі для досліджень фармакокінетики. Крім того, розробка відповідного методу рідинної хроматографії необхідна для стандартного та поточного аналізу контролю якості, розчинення або подібних досліджень. Зрештою, рідинна хроматографія — мас-спектрометрія використовується, головним чином, для визначення ондансетрону в біологічних зразках.</p> <p>У дослідженні одноразову пероральну дозу ондансетрону у дозі 8 мг (Зофран™) вводили біглям (n = 18), а концентрації ондансетрону у плазмі крові вимірювали за допомогою рідинної хроматографії тандемної мас-спектрометрії. Пікова концентрація в плазмі</p>

	(C <sub>max</sub> ) становила 11,5 ± 10,0 нг/мл. Розрахунковий діапазон концентрацій у плазмі крові становив 0,1 - 13,2 нг/мл.
<b>2. Всмоктування</b>	Ондансетрон майже повністю засвоюється у тварин. У мишей, щурів, кроликів і собак, яким вводили внутрішньовенно та/або перорально 1 мг/кг, період напіввиведення ондансетрону з плазми становив менше 1 години, але період напіввиведення його метаболітів був значно більшим. Пікова концентрація ондансетрону у плазмі щурів та собак становила від 351 до 419 нг/мл для в/в дозу та 8-15 нг/мл для пероральної дози. Рівні плазми були лінійними протягом 30-кратного діапазону доз. У дослідженнях з повторними дозами ондансетрону не було очевидного накопичення.
<b>3. Розподіл</b>	Ондансетрон та його метаболіти швидко і широко розподіляються в тканинах, досягаючи вищих рівнів, ніж відповідні рівні в плазмі. У щурів та собак ондансетрон оборотно зв'язується з тканинами, що містять меланін та еластин. У щурів та людей зв'язування з білками плазми крові становить близько 73%, тоді як у собаки воно трохи нижче (60%). Ондансетрон та його метаболіти перетинають гематоенцефалічний бар'єр, хоча і незначною мірою.
<b>4. Метаболізм</b>	Ондансетрон швидко метаболізується шляхом N-деметилування та гідроксилування кільцю індола з подальшим злиттям з глюкуроною кислотою та сульфатом. Після пероральних доз спостерігається значний пресистемний метаболізм.
<b>5. Виведення</b>	Менше 5% поглиненої дози виводиться у незмінену вигляді із сечею. Кінцевий період напіввиведення становить близько 3 годин.
<b>6. Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)</b>	Сам по собі Ондансетрон, не індукуює або інгібує ферментну систему метаболізму цитохрому Р-450 у печінці. Оскільки ондансетрон метаболізується ферментами, що метаболізують лікарські засоби печінкових цитохромом Р-450 (СYP3A4, СYP2D6, СYP1A2), індуктори або інгібітори цих ферментів можуть змінювати кліренс, а отже, і період напіввиведення ондансетрону. На підставі обмежених доступних даних, пацієнтам, які застосовують ці препарати, не рекомендується коригувати дозу. <i>Фенітоїн, карбамазепін та рифампіцин:</i> у пацієнтів, які приймали сильні індуктори СYP3A4 (тобто фенітоїн, карбамазепін та рифампіцин), кліренс ондансетрону значно підвищився, а концентрація ондансетрону в крові знизилася. Однак, виходячи з наявних даних, не рекомендується коригування дози

	<p>ондансетрону пацієнтам, які застосовують ці препарати.</p> <p><i>Трамадол:</i> Хоча фармакокінетичної лікарської взаємодії між ондансетроном і трамадолом не спостерігалось, дані двох невеликих досліджень вказують на те, що ондансетрон може бути пов'язаний із збільшенням контролюваного пацієнтом прийому трамадолу.</p>
<p><b>7. Інші фармакокінетичні дослідження</b></p>	<p>Незалежна від дози ФК ондансетрону у щурів: Yang <i>et al.</i> оцінювали параметри ФК ондансетрону після його внутрішньовенного (у дозах 1, 4, 8 та 20 мг/кг) та перорального (4, 8 та 20 мг/кг) введення щурам. Шлунковий, кишковий та печінковий впливи ондансетрону при першому проходженні також оцінювали після його внутрішньовенного, перорального, інтрапортального, внутрішньошлункового та інтрадуоденального введення щурам у дозі 8 мг/кг. Препарат демонструє дозозалежну ФК у щурів після внутрішньовенного та перорального введення ондансетрону. Після перорального прийому ондансетрону в дозі 8 мг/кг неабсорбована частина становила 1,58% від дози, абсолютна величина пероральної біодоступності (F) становила 4,07%, а пресистемний метаболізм печінки та кишечника - 40,0% та 34,2 % пероральної дози відповідно.</p> <p>Низький біодоступність ондансетрону у щурів головним чином була зумовлена значним пресистемним метаболізмом печінки та кишечника. Нижча біодоступність ондансетрону у щурів (4,07%), ніж у людини (<math>62 \pm 15\%</math>), в основному обумовлена вищим печінковим метаболізмом препарату у щурів. Ондансетрон був стабільним у шлункових соках щурів та різних буферних розчинах з рН в діапазоні від 1 до 13. Співвідношення рівноважного розподілу клітин плазми та крові до ондансетрону становило 1,74-5,31. Білкове зв'язування ондансетрону зі свіжою плазмою щурів становило 53,2%.</p>
<p><b>4. Токсикологія</b></p>	
<p><b>1. Токсичність при одноразовому введенні</b></p>	<p>Одноразові дози ондансетрону аж до середньої летальної дози у мишей та щурів, як правило, добре переносились.</p> <p>Тремор та судомні поведінкові реакції виникали лише на рівні, близькому до летального.</p> <p>Усі випадки смерті були наслідком лікування негайної дії, спостерігалися клінічні ознаки, що вказували на прояви центральної нервової системи, пов'язаною із поведінковою депресією. Ці прояви не були пов'язані з явними гістопатологічними змінами в мозку. Органотоксичності не виявлено.</p>

<p><b>2. Токсичність при повторних введеннях</b></p>	<p>Глаксо Велком Корп. повідомила про 28-денне дослідження токсичності пероральної основи ондансетрону та солі дигідрату ондансетрону гідрохлориду у 12 самців та 12 самок щурів лінії Спраг-Доулі. Рівень дози 0, 1,6, 8 та 40 мг/кг/добу основи вводили шлунковим зондом протягом 35-36 днів (для самців) та 37-38 (для самок) днів. Двадцять чотирьом щурам також вводили дозу солі гідрохлориду дигідрату солі у дозі 40 мг/кг/добу протягом 35-36 днів (самці) та 37-38 (самки). Не було виявлено ефекту в дозовій групі 8 мг/кг/добу основи ондансетрону. Доза 40 мг/кг/добу основи та солі гідрохлориду дигідрату викликала клінічні ознаки токсичності, смертності та підвищення рівня аланінамінотрансферази в крові. Органотоксичності не виявлено. Таким чином, не було різниці в токсичності, що виробляється на основі ондансетрону та солі дигідрату ондансетрону гідрохлориду в 1-місячному дослідженні пероральної токсичності на щурах.</p>
<p><b>3. Генотоксичність:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>In vitro</i></li> <li>- <i>In vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</li> </ul>	<p>Ондансетрон не був мутагенним у стандартних мікробних мутагенних тестах на мутагенність, користуючись мутантні штами <i>Salmonella typhimurium</i>, <i>Escherichia coli</i> або <i>Saccharomyces cerevisiae</i>, із постмітохондріальною системою метаболізму печінки щурів або без неї. Крім того, не було доказів пошкодження генетичного матеріалу, як зазначалося в дослідженнях мутації клітин ссавців <i>in-vitro</i> V-79, тестах аберації хромосом <i>in vitro</i> з використанням периферичних лімфоцитів людини або аналізах аберації хромосом <i>in vivo</i> в кістковому мозку миші.</p>
<p><b>4. Канцерогенність:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Довгострокові дослідження</li> <li>- Короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості</li> <li>- Додаткові дослідження</li> </ul>	<p>Канцерогенні ефекти не були помічені у дворічних дослідженнях на щурах та мишах з пероральним введенням доз ондансетрону до 10 та 30 мг/кг на день відповідно. Не було доказів туморогенного впливу ондансетрону в жодній тканині.</p>
<p><b>5. Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток</li> <li>- Ембріотоксичність</li> <li>- Пренатальна і постнатальна токсичність</li> <li>- Дослідження, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія</li> </ul>	<p>Пероральне введення ондансетрону (до 15 мг/кг/добу) не впливало на фертильність або загальну репродуктивну здатність самців і самок щурів. Дослідження репродукції категорії вагітності В проводились у вагітних щурів та кроликів при внутрішньовенному введенні дози до 4 мг/кг на добу та не виявили жодних ознак порушення фертильності чи шкоди для плоду через ондансетрон. Ондансетрон не був тератогенним у тварин, таких як щури та кролики, у дозах до максимального несудомного рівня (щур: 15 мг/кг/добу, кролик: 30 мг/кг/добу). Жодних негативних наслідків для вагітності, ембріонального та</p>

	<p>постнатального розвитку у щурів не виявлено, аномалій плоду у кроликів не спостерігалось після перорального прийому ондансетрону. Однак введення ондансетрону вагітним щурам та кроликам вказувало на наявність у плоду низьких рівнів ондансетрону та його метаболітів. Щоденне введення ондансетрону у дозах до 15 мг/кг/добу вагітним щурам з 17 дня вагітності до народження (22 дня) не вплинуло на вагітність батьківського покоління, а також на постнатальний розвиток та спарювання першого покоління потомства. Розвиток плоду другого покоління порівнювався з контрольною піддослідною твариною; однак кількість імплантацій та життєздатних плодів зменшилась у групі найвищого дозування порівняно з контрольною піддослідною твариною.</p>
<p><b>6. Місцева переносимість</b></p>	<p>Можуть виникати реакції гіперчутливості навколо місця введення ін'єкції (наприклад, висип, кропив'янка, свербіж), які іноді поширюються вздовж вени, у яку вводився препарат.</p> <p>У вузькоспеціалізованому дослідженні Mehra et al. повідомляється про реакцію гіперчутливості на одну внутрішньовенну дозу ондансетрону. Автор передбачив вірогідну причину того, що анафілаксія може бути класовим ефектом, в той час і специфічною для ліків. Реакцією може бути як анафілактична, так і анафілактоїдна, але остання здається більш вірогідною, враховуючи історію відсутності попередньої сенсibiliзації. Інші компоненти препарату, такі як розчинник, також слід розглядати як причину такої реакції. Беручи до уваги всі наявні докази, нам слід бути обережнішими при застосуванні ондансетрону, а також бути в курсі різних незвичних побічних ефектів, особливо при застосуванні в позалікарняних установах.</p>
<p><b>7. Додаткові дослідження токсичності:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Антигенність (утворення антитіл)</li> <li>- Імунотоксичність</li> <li>- Дослідження механізмів дії</li> <li>- Лікарська залежність</li> <li>- Токсичність метаболітів</li> <li>- Токсичність домішок</li> <li>- Інше</li> </ul>	<p>Дані про імуногенність не надані.</p> <p>Деякі незв'язані метаболіти мають фармакологічну активність, їх не виявлено у плазмі при концентраціях, які можуть суттєво сприяти біологічній активності ондансетрону. Дослідження на тваринах показали, що ондансетрон не відрізняється як бензодіазепін і не замінює його в дослідженнях прямої залежності.</p> <p>Протиотрути від передозування ондансетрону не існує. Варто слідкувати за відповідною підтримуючою терапією пацієнта. Окремі внутрішньовенні дози до 252 мг були введені ненавмисно без побічних реакцій. Ці дози перевищують рекомендовану добову дозу в 10 разів. Гіпотонія (і слабкість) спостерігалася у пацієнта, який прийняв 48 мг таблеток</p>

	ондансетрону. Однак ускладнень не було виявлено.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Токсична дія ондансетрону може бути пов'язана з його фармакодинамічними та фармакокінетичними властивостями.</p> <p>Слід враховувати профіль побічних ефектів ондансетрону, а також його ефективність для запобігання небажаної нудоти та блювоти у хворих на рак, які піддаються хіміотерапії або променевої терапії, та у пацієнтів хірургічного профіля, яким вводили загальну анестезію. Також слід критично проаналізувати довгострокові витрати на лікування нудоти та блювоти у цих груп пацієнтів. Нарешті, питання якості життя заслуговує на належну увагу та розгляд.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

 (підпис)  
 (ПБ)



### Форма звіту про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	ОНДААР, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, 4 мг (Ондансетрон ФСША)
2. Заявник	ААР ФАРМА ФЗ-ЛЛС, Індія
3. Виробник	Манкайнд Фарма Лімітед, Юніт-ІІ, Індія
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати

1) Тип лікарського засобу, реєстрація якого проводилась або планувалась	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва звіту КВ, код КВ	<b>Назва звіту про клінічне випробування:</b> рандомізоване, відкрите, збалансоване, два курси лікування, два періоди, одноразова доза, два послідовних перехресних дослідження біоеквівалентності ВОМКАЙНД-МД 4 (Ондансетрон 4 мг) таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, USP компанії Манкайнд Фарма Лімітед, Юніт-ІІ, Індія, порівняно із ЗОФРАН МЕЛТ (Ондансетрон 4 мг), власник реєстраційного посвідчення: ГлаксоСмітКляйн, Великобританія, на 40 здорових дорослих людях натщесерце. <b>Код випробування, версія та дата звіту:</b> QLS/01/09/16, версія 0.0 від 12.01.2017
6. Фаза КВ	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення КВ	Клінічна фаза: від 13.09.2016 до 22.09.2016 Біоаналітична фаза: від 28.09.2016 до 15.10.2016
8. Країни, де проводилась КВ	Індія
9. Кількість досліджуваних	Кількість запланованих та залучених досліджуваних учасників - 40 Кількість досліджуваних учасників, що пройшли випробування - 37 Кількість заміненних досліджуваних учасників - 0

	<p><b>Кількість досліджуваних учасників, про яких не повідомлялося - 2</b> (Учасники Д22 та Д23 не звітували про дослідження протягом Фази II)</p> <p><b>Кількість досліджуваних учасників, знятих з випробування - 1</b> (Д05 був знятий з випробування в Фази II через побічну реакцію)</p> <p><b>Кількість досліджуваних учасників, включених до фармакокінетичного та статистичного аналізу - 37</b></p> <p><b>Кількість досліджуваних учасників, включених до статистичного аналізу - 37</b></p>
<b>10. Мета КВ та другорядні цілі</b>	<p>Цілі дослідження полягали в наступному:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ первинною метою цього дослідження була оцінка біоеквівалентності ВОМІКАЙНД-МД 4 (Ондансетрон 4 мг) таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, USP компанії Манкайнд Фарма Лімітед, Юніт-II, Індія, порівняно із ЗОФРАН МЕЛТ (Ондансетрон 4 мг), власник реєстраційного посвідчення: ГлаксоСмітКляйн, Великобританія, на 40 здорових дорослих людях натщесерце;</li> <li>➤ вторинною метою цього дослідження було проконтролювати стан здоров'я досліджуваних після прийому Ондансетрону, таблеток для розсмоктування, USP, 4 мг здоровими дорослими людьми натщесерце.</li> </ul>
<b>11. Дизайн КВ</b>	<p>Рандомізоване, одноразова доза, відкрите випробування, збалансоване, два курси лікування, два періоди, два послідовних перехресних дослідження пероральної біоеквівалентності натщесерце із періодом вимивання 7 днів між кожним прийомом препарату.</p>
<b>12. Основні критерії включення</b>	<p>До участі у дослідженні розглядалися добровольці, які відповідають усім наступним критеріям:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Можливість учасника бути присутнім протягом усього періоду навчання та готовність дотримуватися вимог протоколу, про що свідчить письмова форма інформованої згоди, належним чином підписана добровольцем.</li> <li>➤ Здорові чоловіки у віковій групі від 18 до 55 років та індексом маси тіла (ІМТ) (обидва включно) у межах 18,00 - 30,00 кг/м<sup>2</sup> (обидва включно), а маса тіла була не менше 50 кг.</li> <li>➤ Учасник дослідження, який не мав ознак основного захворювання під час скринінгового анамнезу, і фізичного огляду, який був проведений в межах 28 днів до початку дослідження.</li> <li>➤ Учасники дослідження, у яких скринінгові лабораторні показники були в межах норми або які лікар-дослідник/співдослідник вважав такими, що не мають клінічного значення.</li> <li>➤ До дослідження були включені некурці, колишні курці та незаядлі курці. "Незаядлі курці визначаються як хтось, хто викурює &lt;10 сигарет на день, колишні курці - як той, хто</li> </ul>

повністю кинув палити щонайменше за 3 місяці до початку дослідження.

- Відсутність алкогольної залежності, зловживання алкоголем чи наркотиками (амфетаміни, кокаїн, тетрагідроканабіноїди, бензодіазепіни, барбітурати та опіоїди) протягом останнього року.
- Учасники дослідження не повинні вживати грейпфрутовий сік або його похідні за 72 години до прийому препарату та протягом усіх періодів дослідження

Учасників досліджування виключали на підставі таких критеріїв:

- Алергія, виявлена гіперчутливість або ідіосинкратична реакція на Ондансетрон
- Серцево-судинні, легеневі, печінкові, ниркові, гематологічні, шлунково-кишкові, ендокринні, імунологічні, дерматологічні, неврологічні чи психіатричні захворювання
- Учасники, які мали систолічний артеріальний тиск  $<100$  і  $>130$  мм рт.ст., діастолічний артеріальний тиск  $<60$  і  $>88$  мм рт.ст. та частота пульсу  $<60$  і  $>100$
- Інформація в анамнезі щодо порушення ковтання або проходження препарату для подальшого спостереження
- Клінічно значуща хвороба в межах 4 тижнів до початку дослідження
- Учасники, які сиділи на спеціальній дієті (з тої чи іншої причини, менше 200 кілокалорій (ккал) та понад 3000 ккал протягом чотирьох тижнів до початку дослідження
- Позитивний результат аналізу проби на алкоголь, тесту на вагітність бета-ХГЛ у сироватці крові (для жінок), аналіз сечі на наявність наркотичних речовин, антитіла до ВІЛ I та II, анти до вірусу Гепатиту С, антикардіоліпіновий тест на *T.pallidum* та поверхневий антиген гепатиту В
- Виразка або анамнез виразки шлунку та/або дванадцятипалої кишки, астма, кропив'янка або інші реакції алергічного типу
- Використання препаратів, що модифікують ферменти (таких як фенітоїн, карбамазепін, барбітурати, гризеофульвін та ін.) за 30 днів до початку дослідження
- Аномальна ЕКГ з 12 відведень та рентген грудної клітки (пряма задня проєкція)
- Учасники, які брали участь в іншому клінічному випробуванні в межах 90 днів до початку дослідження
- Результати лабораторних досліджень, які є клінічно значущими
- Гостра інфекція протягом тижня до першого введення досліджуваного препарату

**Виключення учасників із терапії або оцінки**

	<p>Учасникам дослідження було дозволено знятись з випробування у будь-який час, не вказавши жодної причини. Лікар-дослідник міг виключити з випробування учасника, якщо:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Учасник страждав від значної супутньої хвороби або переніс операцію під час дослідження</li> <li>➤ Учасник зазнав побічних реакцій, зняття з випробування було найкращим варіантом для учасника</li> <li>➤ Учасники, які приймали супутні ліки через побічні реакції, були зняті з випробування на розсуд лікаря-дослідника</li> <li>➤ Мали випадки блювоти та/або діареї в межах 2 разів середнього <math>T_{max}</math> досліджуваного(их) препарату(ів)</li> <li>➤ Учасник не виконав вимоги протоколу</li> </ul>
<b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b>	<p>ВОМІКАЙНД-МД 4 (Ондансетрон 4 мг), USP  Одноразова пероральна доза однієї таблетки  Ондансетрон: 4 мг, таблетка</p>
<b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b>	<p>ЗОФРАН МЕЛТ (Ондансетрон 4 мг),  Одноразова пероральна доза однієї таблетки  Ондансетрон: 4 мг, таблетка</p>
<b>15. Супутня терапія</b>	<p>Жоден учасник не приймав жодних ліків (у тому числі, що продаються без рецепта) протягом 21 дня до початку дослідження і до останнього спостереження. За 48 годин до приходу учасника до місця дослідження та протягом усього періоду збору проб, учаснику не дозволялося вживати алкогольні напої або такі, що містять ксантин чи продукти, що містять речовину, подібну до кофеїну (наприклад, кава, чай, кола і шоколад). Вживання грейпфрутового соку/продуктів було заборонено протягом 72 годин до прийому препарату та протягом всього періоду дослідження. Випробовуваних просили зберігати поставу (сидячи вертикально) протягом перших 4 годин після введення дози. Під час дослідження учасники уникали прийому супутніх ліків, якщо це не було потрібно для лікування побічної реакції. Однак жоден із учасників не вживав супутні ліки протягом всього періоду дослідження.</p>
<b>16. Критерії оцінки ефективності</b>	<p>Фармакокінетичні параметри <math>C_{max}</math>, <math>T_{max}</math>, <math>K_{el}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math> та <math>AUC\%_{Extra\_obs}</math> Ондансетрону були розраховані за допомогою Феніксу™ ВінНонліну™ версії 6.4 у Квест Лайф Саєнсес Прайвет Лімітед.</p>

	<p>Оцінка біоеквівалентності базувалася на довірчому інтервалі для довірчої ймовірності 0,90 для логарифмічно перетвореного фармакокінетичного параметру.</p> <p>Співвідношення та довірчий інтервал для довірчої ймовірності 0,90 геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів тестового препарату до референтного були у діапазоні прийнятних значень 80,00%-125% для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math>. Отже, було зроблено висновок про біоеквівалентність досліджуваного та референтного препарату.</p>
<b>17. Критерії оцінки безпеки</b>	<p>Протягом усього дослідження учасників контролювали на наявність побічних реакцій. Клінічне обстеження проводилося під час скринінгу, приїзду та від'їзду з дослідницького центру кожного періоду.</p> <p>Артеріальний тиск у положенні сидячи, частоту пульсу, пероральну температуру та самопочуття вимірювали перед приїздом, перед прийомом, через 1,2,4,8,12 годин (<math>\pm</math> 40 хвилин) після прийому препарату, при від'їзді під час обох періодів. З метою безпеки здоров'я учасників, гематологічні та біохімічні дослідження проводилися під час останнього збору зразків крові періоду II. У цьому дослідженні не було зафіксовано випадків смертності та серйозних побічних реакцій.</p>
<b>18. Статистичні методи</b>	<p>Статистичний аналіз проводили щодо фармакокінетичних параметрів з використанням SAS<sup>TM</sup> версії 9.4/Збірник 6.1 у Квест Лайф Саєнсес Прайвет Лімітед.</p> <p>Тридцять сім учасників, які пройшли обидва періоди дослідження, були включені до статистичного аналізу.</p> <p>Статистичний аналіз проводили за логарифмічно перетвореними фармакокінетичними параметрами (<math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math>). Підсумкові статистичні дані, аналіз варіацій, два односторонніх критерії, аналіз співвідношення, потужність, коефіцієнт варіацій відносно самого себе у пацієнта та довірчий інтервал для довірчої ймовірності 0,90 були розраховані для Ондансетрону.</p>
<b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</b>	<p>Демографічні характеристики 37 учасників які брали участь у дослідженні, під час скринінгового обстеження, та були включені у фармакокінетичний аналіз, були такими:</p> <p>Демографічні характеристики [від мінімуму до максимуму]</p> <p>Вік (роки) - 20-44 роки</p> <p>Зріст (см) - 157,5-179,0 см</p> <p>Вага (кг) - 51,98-90,00 кг</p> <p>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>) - 18,17-29,73 кг/м<sup>2</sup></p>

<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p>Оцінювали фармакокінетичні змінні (<math>C_{max}</math>, <math>T_{max}</math>, <math>K_{el}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math> та <math>AUC\%_{Extra\_obs}</math>) як для досліджуваного, так і для референтного препаратів.</p> <p>На основі статистичних результатів було встановлено, що біоеквівалентність досліджуваного препарату та референтного довірчого інтервалу для довірчої ймовірності 0,90 знаходиться в межах прийнятних значень 80-125% для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math>.</p> <p>Логарифмічно перетворені дані, розраховані як для досліджуваного/референтного геометричних середніх з довірчим інтервалом 0,90 для <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math> та <math>C_{max}</math>, становлять від 105% до 124%, від 105% до 125% та від 94% до 112% відповідно.</p> <p>Встановлено, що інтра-індивідуальна варіабельність (%ISCV) логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math> становила 23,3%, 20,8% та 23,2% відповідно.</p> <p>Встановлено, що потужність дослідження для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math> становила 0,9912, 0,9973 та 0,9916 відповідно.</p> <p>Не спостерігали значних впливів послідовності, періоду та лікування для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math>.</p>
<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p>Під час проведення дослідження не було зафіксовано смертей, інших серйозних або значних побічних реакцій.</p> <p>Клінічно-інструментальна оцінка була проведена під час скринінгу, і з огляду головного лікаря-дослідника, було встановлено, що вона знаходиться в допустимих межах. Після дослідження було проведено оцінку безпеки всіх учасників, що приймали препарати після випробування. Результати оцінки безпеки до та після дослідження для деяких учасників виявились трохи вище або нижче нормального діапазону значень. Ці значення були клінічно незначимими з огляду головного лікаря-дослідника. Було виявлено, що на момент закінчення клінічного обстеження всі учасники були клінічно безсимптомними.</p> <p>Клінічне обстеження проводилось під час скринінгу, приїзду та від'їзду з дослідницького центру в кожен період. Артеріальний тиск у положенні сидячи, частоту пульсу, пероральну температуру та самопочуття вимірювали перед приїздом, перед прийомом, через 1,2,4,8,12 годин (<math>\pm 40</math> хвилин) після прийому препарату, при від'їзді під час обох періодів. З метою безпеки здоров'я учасників, гематологічні та біохімічні дослідження проводились під час останнього збору зразків крові періоду II.</p>

	<p>Протягом усього дослідження учасників контролювали на наявність побічних реакцій. У кінці випробування було проведено оцінку безпеки після дослідження, яка включала гематологічні та біохімічні дослідження. Протягом усього курсу дослідження було повідомлено про одну (учасник 03) побічні реакцію. Про жодну з побічних реакцій не повідомлялося під час лабораторного дослідження після випробування як клінічно значущі атипові дані лабораторних аналізів. Повідомлені побічні реакції були можливі завдяки досліджуваному препарату. Усі вони були середньої тяжкості. Всі повідомлені побічні реакції контролювалися аж до їхнього усунення.</p> <p>Побічні реакції, пов'язані з лікарськими препаратами, пов'язані з досліджуваним препаратом, спостерігались в учасника S31 під час проведення дослідження.</p> <p>Протягом усього курсу дослідження не спостерігалось жодних серйозних чи значних побічних реакцій.</p>
<p><b>22. Висновок (заключення)</b></p>	<p>Довірчий інтервал для довірчої ймовірності 0,90 знаходиться в межах біоеквівалентності 80-125% для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math>.</p> <p>На підставі вищезазначених результатів було зроблено висновок, що склад досліджуваного препарату, тобто ВОМКАЙНД-МД 4 (Ондансетрон 4 мг) таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, USP компанії Манкайнд Фарма Лімітед, Юніт-ІІ, Індія, порівняно із ЗОФРАН МЕЛТ (Ондансетрон 4 мг), власник реєстраційного посвідчення: ГлаксоСмітКляйн, Великобританія, у 37 здорових, людей, дорослих чоловіків натщесерце.</p>

**Заявник (Власник реєстраційного посвідчення)**



### Форма звіту про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	ОНДААР, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, 8 мг (Ондансетрон ФСША)
2. Заявник	ААР ФАРМА ФЗ-ЛЛС, Індія
3. Виробник	Манкайнд Фарма Лімітед, Юніт-ІІ, Індія
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати

1) Тип лікарського засобу, реєстрація якого проводилась або планувалась	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва звіту КВ, код КВ	<b>Назва звіту про клінічне випробування:</b> рандомізоване, відкрите, збалансоване, два курси лікування, два періоди, одноразова доза, два послідовних перехресних дослідження біоеквівалентності ВОМКАЙНД-МД 8 (Ондансетрон 8 мг) таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, USP компанії Манкайнд Фарма Лімітед, Юніт-ІІ, Індія, порівняно із ЗОФРАН МЕЛТ (Ондансетрон 8 мг), власник реєстраційного посвідчення: ГлаксоСмітКляйн, Великобританія, на 40 здорових дорослих людях натщесерце. <b>Код випробування, версія та дата звіту:</b> QLS/01/07/16, версія 0.0 від 09.11.2016
6. Фаза КВ	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення КВ	Клінічна фаза: від 05.07.2016 до 14.07.2016 Біоаналітична фаза: від 10.08.2016 до 02.09.2016
8. Країни, де проводилась КВ	Індія
9. Кількість досліджуваних	Кількість запланованих та залучених досліджуваних учасників - 40 Кількість досліджуваних учасників, що пройшли випробування - 37 Кількість заміненних досліджуваних учасників - 0



	<p><b>Кількість досліджуваних учасників, про яких не повідомлялося - 3 (Учасники S03, S08 та S39 не звітували про дослідження)</b></p> <p><b>Кількість досліджуваних учасників, включених до фармакокінетичного та статистичного аналізу - 37</b></p>
<p><b>10. Мета КВ та другорядні цілі</b></p>	<p>Цілі дослідження полягали в наступному:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ первинною метою цього дослідження була оцінка біоеквівалентності ВОМІКАЙНД-МД 8 (Ондансетрон 8 мг) таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, USP компанії Манкайнд Фарма Лімітед, Юніт-ІІ, Індія, порівняно із ЗОФРАН МЕЛТ (Ондансетрон 8 мг), власник реєстраційного посвідчення: ГлаксоСмітКляйн, Великобританія, на 40 здорових дорослих людях натщесерце;</li> <li>➤ вторинною метою цього дослідження було проконтролювати стан здоров'я досліджуваних після прийому Ондансетрону, таблеток для розсмоктування, USP, 8 мг здоровими дорослими людьми натщесерце.</li> </ul>
<p><b>11. Дизайн КВ</b></p>	<p>Рандомізоване, одноразова доза, відкрите випробування, збалансоване, два курси лікування, два періоди, два послідовних перехресних дослідження пероральної біоеквівалентності натщесерце із періодом вимивання 7 днів між кожним прийомом препарату.</p>
<p><b>12. Основні критерії включення</b></p>	<p>До участі у дослідженні розглядалися добровольці, які відповідають усім наступним критеріям:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Можливість учасника бути присутнім протягом усього періоду навчання та готовність дотримуватися вимог протоколу, про що свідчить письмова форма інформованої згоди, належним чином підписана добровольцем.</li> <li>➤ Здорові чоловіки у віковій групі від 18 до 55 років та індексом маси тіла (ІМТ) (обидва включно) у межах 18,00 - 30,00 кг/м<sup>2</sup> (обидва включно), а маса тіла була не менше 50 кг.</li> <li>➤ Учасник дослідження, який не мав ознак основного захворювання під час скринінгового анамнезу, і фізичного огляду, який був проведений в межах 28 днів до початку дослідження.</li> <li>➤ Учасники дослідження, у яких скринінгові лабораторні показники були в межах норми або які лікар-дослідник/співдослідник вважав такими, що не мають клінічного значення.</li> <li>➤ До дослідження були включені некурці, колишні курці та незаядлі курці. "Незаядлі курці визначаються як хтось, хто викурює &lt;10 сигарет на день, колишні курці - як той, хто повністю кинув палити щонайменше за 3 місяці до початку дослідження.</li> <li>➤ Відсутність алкогольної залежності, зловживання алкоголем чи наркотиками (амфетаміни, кокаїн, тетрагідроканабіноїди, бензодіазепіни, барбітурати та опіоїди) протягом останнього року.</li> </ul>

- Учасники дослідження не повинні вживати грейпфрутовий сік або його похідні за 72 години до прийому препарату та протягом усіх періодів дослідження

Учасників досліджування виключали на підставі таких критеріїв:

- Алергія, виявлена гіперчутливість або ідіосинкратична реакція на Ондансетрон
- Серцево-судинні, легеневі, печінкові, ниркові, гематологічні, шлунково-кишкові, ендокринні, імунологічні, дерматологічні, неврологічні чи психіатричні захворювання
- Учасники, які мали систолічний артеріальний тиск <100 і > 130 мм рт.ст., діастолічний артеріальний тиск <60 і> 88 мм рт.ст. та частота пульсу <60 і> 100
- Інформація в анамнезі щодо порушення ковтання або проходження препарату для подальшого спостереження
- Клінічно значуща хвороба в межах 4 тижнів до початку дослідження
- Учасники, які сиділи на спеціальній дієті (з тої чи іншої причини, менше 200 кілокалорій (ккал) та понад 3000 ккал протягом чотирьох тижнів до початку дослідження
- Позитивний результат аналізу проби на алкоголь, тесту на вагітність бета-ХГЛ у сироватці крові (для жінок), аналіз сечі на наявність наркотичних речовин, антитіла до ВІЛ I та II, анти до вірусу Гепатиту С, антикардіоліпіновий тест на *T.pallidum* та поверхневий антиген гепатиту В
- Виразка або анамнез виразки шлунку та/або дванадцятипалої кишки, астма, кропив'янка або інші реакції алергічного типу
- Використання препаратів, що модифікують ферменти (таких як фенітоїн, карбамазепін, барбітурати, гризеофульвін та ін.) за 30 днів до початку дослідження
- Аномальна ЕКГ з 12 відведень та рентген грудної клітки (пряма задня проекція)
- Учасники, які брали участь в іншому клінічному випробуванні в межах 90 днів до початку дослідження
- Результати лабораторних досліджень, які є клінічно значущими
- Гостра інфекція протягом тижня до першого введення досліджуваного препарату

#### **Виключення учасників із терапії або оцінки**

Учасникам дослідження було дозволено знятись з випробування у будь-який час, не вказавши жодної причини. Лікар-дослідник міг виключити з випробування учасника, якщо:

- Учасник страждав від значної супутньої хвороби або переніс операцію під час дослідження
- Учасник зазнав побічних реакцій, зняття з випробування було найкращим варіантом для учасника

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Учасники, які приймали супутні ліки через побічні реакції, були зняті з випробування на розсуд лікаря-дослідника</li> <li>➤ Мали випадки блювоти та/або діареї в межах 2 разів середнього <math>T_{max}</math> досліджуваного(их) препарату(ів)</li> <li>➤ Учасник не виконав вимоги протоколу</li> </ul>
<b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b>	<p>ВОМІКАЙНД-МД 8 (Ондансетрон 8 мг)  Одноразова пероральна доза однієї таблетки  Ондансетрон: 8 мг, таблетка</p>
<b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b>	<p>ЗОФРАН МЕЛТ (Ондансетрон 8 мг)  Одноразова пероральна доза однієї таблетки  Ондансетрон: 8 мг, таблетка</p>
<b>15. Супутня терапія</b>	<p>Жоден учасник не приймав жодних ліків (у тому числі, що продаються без рецепта) протягом 21 дня до початку дослідження і до останнього спостереження. За 48 годин до приходу учасника до місця дослідження та протягом усього періоду збору проб, учаснику не дозволялося вживати алкогольні напої або такі, що містять ксантин чи продукти, що містять речовину, подібну до кофеїну (наприклад, кава, чай, кола і шоколад). Вживання грейпфрутового соку/продуктів було заборонено протягом 72 годин до прийому препарату та протягом всього періоду дослідження.</p>
<b>16. Критерії оцінки ефективності</b>	<p>Фармакокінетичні параметри <math>C_{max}</math>, <math>T_{max}</math>, <math>K_{el}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math> та <math>AUC\%_{Extra\_obs}</math> Ондансетрону були розраховані за допомогою Феніксу<sup>TM</sup> ВінНонліну<sup>TM</sup> версії 6.4 у Квест Лайф Саєнсес Прайвет Лімітед.</p> <p>Оцінка біоеквівалентності базувалася на довірчому інтервалі для довірчої ймовірності 0,90 для логарифмічно перетвореного фармакокінетичного параметру.</p> <p>Співвідношення та довірчий інтервал для довірчої ймовірності 0,90 геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів тестового препарату до референтного були у діапазоні прийнятних значень 80,00%-125% для логарифмічно перетвореного фармакокінетичного параметру <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math>. Отже, було зроблено висновок про біоеквівалентність досліджуваного та референтного препарату.</p>

<p><b>17. Критерії оцінки безпеки</b></p>	<p>Протягом усього дослідження учасників контролювали на наявність побічних реакцій. Клінічне обстеження проводилося під час скринінгу, приїзду та від'їзду з дослідницького центру кожного періоду.</p> <p>Артеріальний тиск у положенні сидячи, частоту пульсу, пероральну температуру та самопочуття вимірювали перед приїздом, перед прийомом, через 1,2,4,8,12 годин (<math>\pm</math> 40 хвилин) після прийому препарату, при від'їзді під час обох періодів. З метою безпеки здоров'я учасників, гематологічні та біохімічні дослідження проводились під час останнього збору зразків крові періоду II. У цьому дослідженні не було зафіксовано випадків смертності та серйозних побічних реакцій.</p>
<p><b>18. Статистичні методи</b></p>	<p>Статистичний аналіз проводили щодо фармакокінетичних параметрів з використанням SAS<sup>TM</sup> версії 9.4/Збірник 6.1 у Квест Лайф Саснесс Прайвет Лімітед.</p> <p>Тридцять сім учасників, які пройшли обидва періоди дослідження, були включені до статистичного аналізу.</p> <p>Статистичний аналіз проводили за логарифмічно перетвореними фармакокінетичними параметрами (<math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math>). Підсумкові статистичні дані, аналіз варіацій, два односторонніх критерії, аналіз співвідношення, потужність, коефіцієнт варіацій відносно самого себе у пацієнта та довірчий інтервал для довірчої ймовірності 0,90 були розраховані для Ондансетрону.</p>
<p><b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</b></p>	<p>Демографічні характеристики 37 учасників які брали участь у дослідженні, під час скринінгового обстеження, та були включені у фармакокінетичний аналіз, були такими:</p> <p>Демографічні характеристики [від мінімуму до максимуму]</p> <p>Вік (роки) - 23-43 роки  Зріст (см) – 157.0-185.0 см  Вага (кг) – 51.12-76.43 кг  ІМТ (кг/м<sup>2</sup>) – 19.11-24.87 кг/м<sup>2</sup></p>

<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p>Оцінювали фармакокінетичні змінні (<math>C_{max}</math>, <math>T_{max}</math>, <math>K_{el}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math> та <math>AUC\%_{Extra\_obs}</math>) як для досліджуваного, так і для референтного препаратів.</p> <p>На основі статистичних результатів було встановлено, що біоеквівалентність досліджуваного препарату та референтного довірчого інтервалу для довірчої ймовірності 0,90 знаходиться в межах прийнятних значень 80-125% для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math>.</p> <p>Логарифмічно перетворені дані, розраховані як для досліджуваного/референтного геометричних середніх з довірчим інтервалом 0,90 для <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math> та <math>C_{max}</math>, становлять 88.71%-108.90%, 90.37%-118.05%, 90.25%-117.20% відповідно.</p> <p>Встановлено, що інтра-індивідуальна варіабельність (%ISCV) логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math> становила 26.6%, 35.0% та 34.2% відповідно.</p> <p>Встановлено, що потужність дослідження для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math> становила 0.9726, 0.8674 та 0.8801 відповідно.</p> <p>Не спостерігали значних впливів послідовності, періоду та лікування для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math>.</p>
<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p>Під час проведення дослідження не було зафіксовано смертей, інших серйозних або значних побічних реакцій. В цілому, одна пероральна доза однієї таблетки, що містить Ондансетрон 8 мг, добре переносилась у 37 учасників, які пройшли обидва періоди випробування, при застосуванні натщесерце, і жодних істотних проблем з безпекою не виникало.</p> <p>Протягом усього дослідження учасників контролювали на наявність побічних реакцій. Клінічне обстеження проводилось під час скринінгу, приїзду та від'їзду з дослідницького центру в кожен період. Артеріальний тиск у положенні сидячи, частоту пульсу, пероральну температуру та самопочуття вимірювали перед приїздом, перед прийомом, через 1,2,4,8,12 годин (<math>\pm</math> 40 хвилин) після прийому препарату, при від'їзді під час обох періодів. З метою безпеки здоров'я учасників, гематологічні та біохімічні дослідження проводились під час останнього збору зразків крові періоду II.</p> <p>Клінічно-інструментальна оцінка була проведена під час скринінгу, і з огляду головного лікаря-дослідника, було встановлено, що вона знаходиться в допустимих межах. Після дослідження було проведено оцінку безпеки всіх учасників, що приймали препарати після випробування. Результати оцінки безпеки до та після дослідження для</p>

	<p>деяких учасників виявились трохи вище або нижче нормального діапазону значень. Ці значення були клінічно незначимими з огляду головного лікаря-дослідника. Було виявлено, що на момент закінчення клінічного обстеження всі учасники були клінічно безсимптомними.</p> <p>Протягом усього курсу дослідження не спостерігалось жодних серйозних чи значних побічних реакцій.</p>
<p><b>22. Висновок (заключення)</b></p>	<p>На підставі вищезазначених статистичних результатів було зроблено висновок, що довірчий інтервал для довірчої ймовірності 0,90 знаходиться в межах біоеквівалентності 80-125% для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math>. Звідси, склад досліджуваного препарату, тобто ВОМКАЙНД-МД 8 (Ондансетрон 8 мг) таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, USP компанії Манкайнд Фарма Лімітед, Юніт-ІІ, Індія, порівняно із ЗОФРАН МЕЛТ (Ондансетрон 8 мг), власник реєстраційного посвідчення: ГлаксоСмітКляйн, Великобританія, натщесерце.</p>

Заявник (Власник реєстраційного посвідчення)

