


**ЗВІТ  
про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Геп-Арт <sup>®</sup> , таблетки кишковорозчинні, 400 мг (Ademetionine)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	Так                    ні X            якщо ні, обґрунтувати  Даний лікарський засіб подається на реєстрацію у відповідності до статті 10а)(і) Директиви 2001/83 ЄС (з внесеними поправками) та Наказу МОЗ України від 27.06.2019 р. № 1528 (Розділ III «Типи лікарських засобів, які подаються на державну реєстрацію, та відповідні їм матеріали реєстраційних дос'є») як генеричний лікарський засіб до препарату Гептрал <sup>®</sup> , таблетки, кишковорозчинні по 400 мг, виробництва компанії «Abbott Laboratories GmbH». Нових клінічних досліджень заявником проведено не було. Інформація про фармакологічну дію, ефективність та безпеку, що надана в дос'є, базується на даних референтного препарату та доступних наукових оглядів та статтях
<b>2. Фармакологія:</b>	
1) первинна фармакодинаміка	
2) вторинна фармакодинаміка	
3) фармакологія безпеки	
4) фармакодинамічні взаємодії	
<b>3. Фармакокінетика:</b>	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	
2) всмоктування	
3) розподіл	
4) метаболізм	
5) виведення	
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	
7) інші фармакокінетичні дослідження	
<b>4. Токсикологія:</b>	
1) токсичність у разі одноразового введення	
2) токсичність у разі повторних введень	
3) генотоксичність: in vitro	
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	
4) канцерогенність:	

довгострокові дослідження	
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	
додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	
ембріотоксичність	
пренатальна і постнатальна токсичність	
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	
6) місцева переносимість	
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис) Заремко А.В.  
\_\_\_\_\_  
(П. І. Б.)

## ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Геп-Арт <sup>®</sup> , таблетки кишковорозчинні, 400 мг (Ademetionine)
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	АТ «Фармак»
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні 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	Порівняльна оцінка ефективності та переносимості препарату Адеметіонін, таблетки, кишковорозчинні по 400 мг, виробництва ПАТ «Фармак» і препарату Гептрал <sup>®</sup> , таблетки, кишковорозчинні по 400 мг, виробництва компанії «Abbott Laboratories GmbH» у пацієнтів з хронічними гепатитами з синдромом внутрішньопечінкового холестазу FM/ADM/12-15
6. Фаза клінічного випробування	III фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 23.10.2017 по 31.05.2019
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 92 пацієнти Фактична: - 87 пацієнтів включено в аналіз ефективності, - 90 пацієнтів включено в аналіз переносимості
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка ефективності та переносимості препарату Адеметіонін, таблетки, кишковорозчинні по 400 мг, виробництва ПАТ «Фармак» у порівнянні з препаратом Гептрал <sup>®</sup> , таблетки, кишковорозчинні по 400 мг, виробництва компанії «Abbott Laboratories GmbH» у пацієнтів з хронічними гепатитами з синдромом внутрішньопечінкового холестазу
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване клінічне порівняльне дослідження
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>- чоловіки і жінки віком 18 - 65 років;</li> <li>- діагноз: неалкогольний стеатогепатит із синдромом внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з підвищеною масою тіла та ІМТ дорівнює або менше 34,99кг/м<sup>2</sup>;</li> <li>- діагноз: Хронічний токсичний гепатит із синдромом внутрішньопечінкового холестазу (алкогольний, лікарський);</li> <li>- діагноз: Хронічний криптогенний гепатит (не класифікується як вірусний або аутоімунний) з низькою активністю, з явищами холестазу;</li> <li>- наявність не менше 2-х симптомів холестазу (жовтушність шкіри/слизових, свербіння шкіри,</li> </ul>


	<p>диспепсія, втомлюваність) виразністю 3 бали та більше;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- підвищення активності одного або більше ферментів, що характеризують функціональний стан печінки: АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТ, загальний білірубін у сироватці крові вище верхньої межі норми;</li> <li>- для жінок дітородного віку - негативний тест на вагітність;</li> <li>- здатність пацієнта до адекватної співпраці у процесі дослідження;</li> <li>- пацієнти, які ознайомляться і підпишуть інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.</li> </ul>						
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Адеметіонін, таблетки кишковорозчинні по 400 мг, виробництва АТ «Фармак»  <i>Діюча речовина:</i> Адеметіонін;  1 таблетка містить 760 мг адеметіоніну 1,4-бутандісульфонату, у перерахунку на Адеметіонін 400 мг;  Пероральне застосування по 1 таблетці 3 рази на добу між прийомами їжі. Курс лікування - 28 днів</p>						
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Гептрал<sup>®</sup>, таблетки кишковорозчинні по 400 мг, виробництва AbbVie Srl, Italy  <i>Діюча речовина:</i> Адеметіонін;  1 таблетка містить 760 мг адеметіоніну 1,4-бутандісульфонату, що відповідає 400 мг катіону адеметіоніну;  Пероральне застосування по 1 таблетці 3 рази на добу між прийомами їжі. Курс лікування - 28 днів</p>						
15. Супутня терапія	<p>Пацієнти, які брали участь у дослідженні могли отримувати лікарські засоби, що постійно використовуються для лікування супутніх захворювань. При проведенні дослідження було заборонено призначення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- інших препаратів, що мають гепатопротекторні властивості;</li> <li>- потенційно гепатотоксичних засобів;</li> <li>- супутньої терапії ціанокобаламіном (віт. В12), фолієвою кислотою</li> </ul>						
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Первинна змінна</b> - вираженість симптомів холестазу до закінчення курсу лікування  Інтегральна оцінка ефективності проводилася за наступною шкалою:</p> <table border="1" data-bbox="691 1758 1482 2027"> <thead> <tr> <th data-bbox="691 1758 917 1803">Категорія</th> <th data-bbox="917 1758 1482 1803">Опис категорії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="691 1803 917 1915"><b>Препарат ефективний</b></td> <td data-bbox="917 1803 1482 1915">Відсутність симптомів холестазу або їх мінімальна вираженість (0-1 бал)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="691 1915 917 2027"><b>Препарат неефективний</b></td> <td data-bbox="917 1915 1482 2027">Наявність симптомів холестазу - вираженість будь-якого симптому 2 бали та більше</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Вторинні критерії ефективності:</b></p>	Категорія	Опис категорії	<b>Препарат ефективний</b>	Відсутність симптомів холестазу або їх мінімальна вираженість (0-1 бал)	<b>Препарат неефективний</b>	Наявність симптомів холестазу - вираженість будь-якого симптому 2 бали та більше
Категорія	Опис категорії						
<b>Препарат ефективний</b>	Відсутність симптомів холестазу або їх мінімальна вираженість (0-1 бал)						
<b>Препарат неефективний</b>	Наявність симптомів холестазу - вираженість будь-якого симптому 2 бали та більше						

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- рівень загального білірубіну у сироватці крові до закінчення курсу лікування;</li> <li>- рівень активності ферментів АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТ у сироватці крові до закінчення курсу лікування;</li> <li>- динаміка даних УЗ дослідження печінки після проведеного курсу лікування.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Об'єктивні дані, отримані дослідником у ході проведення дослідження (вимір ЧСС, АТ, пальпація та перкусія живота, огляд шкіри та слизових).</li> <li>- Дані інструментального обстеження.</li> <li>- Суб'єктивні відчуття, про які повідомляли пацієнти.</li> <li>- Переносимість за шкалою оцінки переносимості: <i>Хороша/Задовільна/Незадовільна</i>, оцінена дослідником</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз включає:</p> <p>Опис пацієнтів, включених у дослідження;  Число піддослідних, які вибули з дослідження;  Аналіз вихідної однорідності основної та контрольної груп:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- для кількісних показників з використанням: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ критерію Шапіро-Уїлка;</li> <li>○ критерію Стьюдента;</li> <li>○ критерію Манна - Уїтні;</li> <li>○ критерію Левеню</li> </ul> </li> <li>- для категоріальних показників: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ критерію хі-квадрат;</li> <li>○ критерію Фішера;</li> </ul> </li> </ul> <p>Аналіз ефективності у кожній групі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ використання двохфакторного дисперсійного аналізу;</li> <li>○ критерію Шапіро-Уїлка;</li> <li>○ оцінка показників описової статистики (частота та частка);</li> <li>○ порівняння результатів «до-після» : <ul style="list-style-type: none"> <li>- за допомогою критерію Стьюдента для парних даних</li> <li>- критерію знакових рангів Вілкоксона</li> </ul> </li> </ul> <p>Порівняння ефективності між основною та контрольною групами:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ з використанням критерію Стьюдента,</li> <li>○ з використанням критерію Манна - Уїтні;</li> <li>○ з використанням критерію Левеню;</li> <li>○ коваріаційного аналізу;</li> <li>○ контрастного аналізу;</li> <li>○ хі-квадрату Пірсона;</li> <li>○ критерію Фішера</li> </ul> <p>Число небажаних/побічних явищ;  Оцінку переносимості у кожній групі;  Оцінку терапевтичної еквівалентності з урахуванням довірчих інтервалів.  Статистичні висновки.</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У дослідження були включені піддослідні у віці від 19 до 65 років. Середній вік пацієнтів основної групи склав 47,6 років, у контрольній групі - 45,9 років. Групи були статистично невідмінними за віком. Серед включених до клінічного дослідження пацієнтів були 55 чоловіків та 35 жінок. Порівнювані групи за статевою ознакою статистично значимо не розрізнялися
20. Результати ефективності	В обох групах спостерігались значні зниження вираженості симптомів холестазу. До закінчення курсу лікування досліджуваними препаратами у більшості піддослідних обох груп симптоми холестазу були відсутні або мали мінімальну вираженість. Тільки у 3 (6,8%) пацієнтів основної групи та у 6 (14,0%) пацієнтів контрольної групи визначалися симптоми холестазу виразністю 2 бали та більше. На цій підставі проводилася оцінка ефективності лікування: в основній групі лікування було визнано ефективним у 93,2% пацієнтів. В контрольній групі ефективність лікування склала 86,0%. Між групами піддослідних не було виявлено значущих відмінностей за первинною змінною.
21. Результати безпеки	Препарат Геп-Арт <sup>®</sup> , таблетки, кишковорозчинні по 400 мг, виробництва АТ «Фармак», добре переносився хворими. Виявлені побічні реакції трактувались як несерйозні, ступінь тяжкості легкий, зв'язок ПР з прийомом досліджуваного препарату вважався можливим. Заходи не вживалися у жодному з випадків. Не було виявлено значних відмінностей за оцінкою переносимості у групах піддослідних
22. Висновок (заклучення)	Препарат Геп-Арт <sup>®</sup> , таблетки, кишковорозчинні по 400 мг, виробництва АТ «Фармак», показав високу ефективність у пацієнтів з хронічними гепатитами з синдромом внутрішньопечінкового холестазу. За результатами клінічного дослідження лікування було визнано ефективним у 93,2% пацієнтів. У контрольній групі ефективність лікування склала 86,0%, між групами піддослідних не було виявлено значущих відмінностей за первинною змінною. На підставі даних проведеного дослідження було зроблено висновок, що препарат Геп-Арт <sup>®</sup> , таблетки, кишковорозчинні по 400 мг, виробництва АТ «Фармак» є терапевтично еквівалентними до препарату що порівнюється Гептрал <sup>®</sup> , таблетки, кишковорозчинні по 400 мг, виробництва компанії «Abbott Laboratories GmbH» у пацієнтів з хронічними гепатитами з синдромом внутрішньопечінкового холестазу. В обох групах піддослідних, починаючи з 3-го візиту спостерігалася статистично значуще зниження вираженості симптомів холестазу. Групи піддослідних статистично значимо не розрізнялися за рівнем загального білірубіну та активністю ферментів АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТ у сироватці крові за всіма оцінюваними точками.

	<p>За даними УЗД печінки в основній та контрольній групах спостерігалось значиме зменшення правої частки печінки.</p> <p>Препарат Геп-Арт<sup>®</sup>, таблетки, кишковорозчинні по 400 мг, виробництва АТ «Фармак» добре переносився хворими. Виявлені побічні реакції трактували як несерйозні, ступінь тяжкості легкий, зв'язок ПР з прийомом досліджуваного препарату вважали можливим. Заходи не вживалися у жодному з випадків. Не було виявлено значних відмінностей за оцінкою переносимості в обох групах.</p>
--	---

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
*Зареєська А.В.*  
\_\_\_\_\_  
(П. І. Б.)