

## Звіт про доклінічні дослідження *№ 1*

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	ГЕПАМЕТІОН			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб			
2) проведені дослідження	о	так	√	<p><b>ні</b> ГЕПАМЕТІОН, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), є генеричним ЛЗ. Згідно з Наказом МОЗ України №426 «Про затвердження 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» (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460) власні доклінічні дослідження не вимагаються.</p>
2. Фармакологія:				
1) первинна фармакодинаміка	н/п			
2) вторинна фармакодинаміка	н/п			
3) фармакологія безпеки	н/п			
4) фармакодинамічні взаємодії	н/п			
3. Фармакокінетика:				
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	н/п			
2) всмоктування	н/п			
3) розподіл	н/п			

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

оцінюється віддалена дія	
б) місцева переносимість	н/п
7) додаткові дослідження токсичності:	н/п
антигенність (утворення антитіл)	н/п
імунотоксичність	н/п
дослідження механізмів дії	н/п
лікарська залежність	н/п
токсичність метаболітів	н/п
токсичність домішок	н/п
інше	н/п
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Лікарський засіб ГЕПАМЕТІОН, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат», (Україна), є генеричним ЛЗ. Згідно з Наказом МОЗ України №426 «Про затвердження 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» (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460) власні доклінічні дослідження не вимагаються.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис) _____</p> <p><u>Сур С.В.</u> (П. І. Б.)</p>



## Звіт про клінічне випробування *№1*

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ГЕПАМЕТІОН
2. Заявник	ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД»
3. Виробник	АТ «Київмедпрепарат», Україна
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> <b><u>так</u></b> <input type="checkbox"/> о <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>Генеричний лікарський засіб</b> (еквівалентність доведена шляхом проведення порівняльних клінічних досліджень з оригінальним лікарським засобом)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	«Відкрите, порівняльне, багатоцентрове, рандомізоване, проспективне дослідження з оцінки ефективності, переносимості та безпеки препаратів Гепаметіон, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), і Гептрал <sup>®</sup> , таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва «Аббві С.р.л., Італія/AbbVie S.r.l., Italy», у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом з синдромом внутрішньопечінкового холестазу», кодовий номер HEPARD, версія Протоколу 2.0 від 14.07.2020 р.
6. Фаза клінічного випробування	ІІІ фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 15.06.2020 р. по 20.04.2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна
9. Кількість досліджуваних	запланована: 110 фактична: 110
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Мета:</b> довести, що препарат Гепаметіон, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), не поступається за ефективністю препарату Гептрал <sup>®</sup> , таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва «Аббві С.р.л., Італія/AbbVie S.r.l., Italy», при курсовому застосуванні у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом з синдромом внутрішньопечінкового холестазу.

	<p><b>Вторинні цілі:</b></p> <p>1. Оцінити безпеку і переносимість препарату Гепаметіон, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), в порівнянні з препаратом Гептрал<sup>®</sup>, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва «Аббві С.р.л., Італія/AbbVie S.r.l., Italy» при курсовому застосуванні у лікуванні пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом з синдромом внутрішньопечінкового холестазу.</p> <p>2. Виявити і проаналізувати можливі побічні явища/побічні реакції досліджуваного препарату Гепаметіон, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна).</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Відкрите, контрольоване (з активним контролем), рандомізоване, багатоцентрове дослідження в паралельних групах</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Підписана інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.</li> <li>2. Амбулаторні пацієнти обох статей у віці 21-65 років (включно).</li> <li>3. Діагноз пацієнта «Неалкогольний стеатогепатит з синдромом внутрішньопечінкового холестазу», документально верифікований на скринінгу результатами обстежень:       <ol style="list-style-type: none"> <li>3.1. ультразвукового дослідження печінки (ультразвукові ознаки жирової дистрофії (стеатозу) печінки), а також</li> <li>3.2. біохімічного аналізу крові – підвищення на скринінгу на 30% і більше від верхньої межі норми, але не більш ніж у 4 рази від верхньої межі норми 1-го або більше з нижчезазначених показників (верифікація синдрому внутрішньопечінкового холестазу): рівня прямого (кон'югованого) білірубіну та/або активності ГГТ та/або активності ЛФ.</li> </ol> </li> <li>4. Вихідний сумарний бал вираженості клінічних симптомів холестазу за опитувальником NERARD <math>\geq 2</math> балів.</li> <li>5. Повна відмова пацієнта від вживання алкогольних напоїв (в т.ч. слабоалкогольних напоїв) протягом всього дослідження.</li> <li>6. Згода пацієнта протягом всього дослідження: дотримуватися призначеної дослідником дієти та рекомендацій дослідника щодо модифікації способу життя (помірна фізична активність, при надмірній вазі – зниження ваги).</li> <li>7. Негативний результат тесту на вагітність (застосовно для жінок репродуктивного віку).</li> <li>8. Згода пацієнта використовувати адекватні методи контрацепції протягом усього дослідження (застосовно для жінок репродуктивного віку, чоловіків та їх партнерок).</li> </ol>

<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Гепаметіон, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна). Діюча речовина: адеметіонін. Препарат призначається курсом згідно зі схемою: початкова терапія: з 1-го по 14-й день <math>\pm</math> 3 день: по 1 таблетці (500 мг) всередину, між прийомами їжі, 2 рази на день (добова доза – 1000 мг); підтримуюча терапія: з 15-го дня (<math>\pm</math> 3 день) по 60-й день (<math>\pm</math> 3 день): по 1 таблетці (500 мг) всередину, між прийомами їжі, 3 рази на день (добова доза – 1500 мг).</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Гептрал<sup>®</sup>, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва «Аббві С.р.л., Італія/AbbVie S.r.l., Italy». Діюча речовина: адеметіонін. Препарат призначається курсом згідно зі схемою: початкова терапія: з 1-го по 14-й день <math>\pm</math> 3 день: по 1 таблетці (500 мг) всередину, між прийомами їжі, 2 рази на день (добова доза – 1000 мг); підтримуюча терапія: з 15-го дня (<math>\pm</math> 3 день) по 60-й день (<math>\pm</math> 3 день): по 1 таблетці (500 мг) всередину, між прийомами їжі, 3 рази на день (добова доза – 1500 мг).</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>В якості супутньої терапії дозволялось використання будь-яких лікарських засобів за винятком препаратів забороненої терапії (препарати і БАДи, які чинять гепатопротекторну дію; препарати урсодезоксихолевої кислоти; лікарські засоби, вживання яких може спричинити токсичне ураження печінки, тобто мають гепатотоксичний ефект; гормональні контрацептиви; селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти (наприклад, кломіпрамін), препарати, БАДи і рослинні засоби, що містять триптофан).</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><b>Головна змінна ефективності комбінована, категоріальна (дві категорії)</b>, що включає зміни наступних біохімічних показників внутрішньопечінкового холестазу і враховує їх клінічну значимість: зниження на 30% і більше або нормалізація на момент закінчення курсу лікування (в порівнянні з результатами скринінгового обстеження) біохімічних показників внутрішньопечінкового холестазу, які були підвищені на скринінгу: рівня прямого (кон'югованого) білірубіну крові, активності ГГТ крові, активності ЛФ крові.</p> <p><i>Категорії даної змінної:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– «препарат ефективний» (якщо виконуються вищенаведені умови)</li> <li>– «препарат неефективний» (якщо вищенаведені умови не виконуються).</li> </ul>

*Вторинні змінні ефективності:*

*Кількісні вторинні змінні:*

- зменшення сумарного балу вираженості клінічних симптомів холестазу за опитувальником HEPARD на візитах V4 і V5, порівняно з вихідним станом.

*Категоріальні вторинні змінні:*

- зменшення сумарного балу вираженості клінічних симптомів холестазу на 1 бал і більше (за опитувальником HEPARD).

***Критерій для оцінки ефективності досліджуваного препарату Гепаметіон, як такої, що не поступається ефективності референтного препарату Гентрал®:***

висновок щодо ефективності, що не поступається, зроблений з використанням підходу, заснованого на довірчих інтервалах (ДІ). З цією метою для різниці часток позитивних результатів за головною змінною («досліджуваний препарат – референтний препарат») побудований 95% довірчий інтервал і виконано порівняння нижньої межі цього інтервалу з нижньою межею зони ефективності, що не поступається ( $\delta$ ), яка дорівнює -20%. Якщо нижня межа 95% ДІ для оціненої різниці часток позитивних результатів більше межі зони ефективності, що не поступається ( $\delta = -20\%$ ), то робиться висновок, що досліджуваний препарат не поступається за ефективністю референтному препарату.

17. Критерії оцінки безпеки

***Показники безпеки:***

1. Частота і характер побічних явищ/побічних реакцій при застосуванні досліджуваного препарату (окремо серйозних непередбачених побічних явищ/серйозних непередбачених побічних реакцій).

2. Динаміка результатів об'єктивного обстеження (враховуються виявлені в ході дослідження клінічно значущі відхилення).

3. Динаміка результатів лабораторних аналізів крові і сечі (враховуються виявлені в ході дослідження клінічно значущі відхилення).

***Показники переносимості:***

1. Частка пацієнтів, якими прийом досліджуваного препарату Гепаметіон був припинений достроково внаслідок розвитку серйозних побічних явищ/серйозних побічних реакцій.

2. Частка пацієнтів, якими прийом досліджуваного препарату Гепаметіон був припинений достроково внаслідок виникнення індивідуальної непереносимості або підвищеної індивідуальної чутливості до адеметіоніну.

3. Частка пацієнтів, якими прийом досліджуваного препарату Гепаметіон був припинений достроково внаслідок рішення пацієнта припинити участь в дослідженні (відкликання пацієнтом інформованої згоди на участь у дослідженні) з причини розвитку несерйозних побічних явищ/несерйозних побічних реакцій.

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Для опису груп за кількісними змінними застосовуються показники описової статистики: <math>n</math>, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімальне і максимальне значення, а для категоріальних – частота і частка в %.</p> <p>Оцінка динаміки кількісних змінних, що оцінюються за даними більш ніж 2-х візитів (V1, V4 і V5) проводиться за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу (ДА) за змішаною моделлю (залежна змінна: досліджуваний параметр, фактор «візит» фіксований {рівні V1, V4 і V5}, фактор «суб'єкти» – випадковий) з подальшим застосуванням контрастного аналізу рівнів фактору «візит» (прості контрасти, рівень «V1»=референтний). Якщо залишки ДА не розподілені нормально (перевірялось за допомогою критерію Шапіро-Уїлка), то виконується аналіз на ранги. Порівняння значень «до» і «після» дихотомічних категоріальних змінних в групах виконується за допомогою критерію Мак-Нимара. Якщо дихотомічні змінні оцінюються на більш ніж 2-х візитах, то при порівнянні парними критеріями вводиться поправка Бонферроні з метою елімінації ефекту множинних порівнянь. Порівняння значень «до» і «після» кількісних змінних в групах виконується за допомогою парного критерію Стьюдента або критерію знакових рангів Уїлкоксона в залежності від результатів перевірки нормальності розподілу різниць [«після» - «до»] за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Порівняння 2-х груп за кількісними параметрами виконується за допомогою критерію Манна-Уїтні або критерію Стьюдента для незалежних вибірок в залежності від нормальності розподілу даних у групах. Порівняння груп за категоріальними змінними виконується за допомогою критерію <math>\chi^2</math>-квадрат Пірсона або точного критерію Фішера. Оцінка нормальності розподілу виконується за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Рівень значущості береться рівним 0,01 для критерію Шапіро-Уїлка. Для решти критеріїв рівень значущості береться рівним 0,05.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Пацієнти обох статей у віці 21-65 років без обмежень за расою</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>1. За результатами аналізу ефективності за головною змінною ефективності «зниження на 30% і більше або нормалізація на момент закінчення курсу лікування (в порівнянні з результатами скринінгового обстеження) біохімічних показників внутрішньопечінкового холестазу, які були підвищені на скринінгу: рівня прямого (кон'югованого) білірубіну крові, активності ГГТ крові, активності ЛФ крові» доведена ефективність досліджуваного ЛЗ Гепаметіон у 70,37 % пацієнтів основної групи і ефективність референтного ЛЗ Гептрал® у 69,09 % пацієнтів контрольної групи. Відмінності між групами були статистично незначущими (<math>p = 1,000</math>).</p>



Різниця часток в групах для категорії «ефективність достатня» становила 1,28 % (95% ДІ: -15,66 % — 18,08 %). Оскільки нижня границя 95 % ДІ (-15,66 %) є більшою нижньої границі зони ефективності, що не поступається (- 20 %), в результаті дослідження була доведена ефективність ЛЗ Гепаметіон, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), що не поступається ефективності ЛЗ Гептрал<sup>®</sup>, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва «Аббві С.р.л., Італія/AbbVie S.r.l., Italy», при 2-місячному курсовому застосуванні у максимальній добовій дозі 1500 мг у лікуванні пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом з синдромом внутрішньопечінкового холестазу за головною змінною ефективності.

2. Рівень прямого білірубіну та активність ЛФ та ГГТ (показники внутрішньопечінкового холестазу) статистично значуще ( $p < 0,05$ ) зменшувались вже на Візиті 4, і ще більше зменшувались на Візиті 5 із «синхронним» зменшенням в основній і контрольній групах на Візитах 4 та 5, що свідчить про ефективність терапії в обох групах.

3. Основна та контрольна групи статистично істотно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) за динамікою показників внутрішньопечінкового холестазу (рівень прямого білірубіну, активність ЛФ і ГГТ) на Візитах 4 та 5. Відмінності між групами були статистично незначущі за динамікою рівня прямого білірубіну ( $p = 0,386$  і  $p = 0,963$  для Візитів 4 та 5 відповідно), за динамікою активності ЛФ ( $p = 0,639$  і  $p = 0,688$  для Візитів 4 та 5 відповідно) та за динамікою активності ГГТ ( $p = 0,636$  і  $p = 0,443$  для Візитів 4 та 5 відповідно) що свідчить про ефективність ЛЗ Гепаметіон, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), що не поступається ефективності ЛЗ Гептрал<sup>®</sup>, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва «Аббві С.р.л., Італія/AbbVie S.r.l., Italy», при 2-місячному курсовому застосуванні у максимальній добовій дозі 1500 мг у лікуванні пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом з синдромом внутрішньопечінкового холестазу.

4. За результатами аналізу відносних змін рівня прямого білірубіну, активності ЛФ і ГГТ на Візитах 4 та 5 у відсотках відносно скринінгу не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами, що свідчить про ефективність ЛЗ Гепаметіон, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), що не поступається ефективності ЛЗ Гептрал<sup>®</sup>, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва «Аббві С.р.л., Італія/AbbVie S.r.l., Italy», при 2-місячному курсовому застосуванні у максимальній добовій дозі 1500 мг у лікуванні пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом з синдромом внутрішньопечінкового холестазу.

5. За результатами аналізу ефективності за вторинною

категоріальною змінною ефективності «зменшення сумарного балу вираженості клінічних симптомів холестазу на 1 бал і більше (за опитувальником HEPARD)» виявлено відсутність на візиті V5 статистично значущих відмінностей ( $p = 0,161$ ) між групами, що доводить ефективність ЛЗ Гепаметіон, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), що не поступається ефективності ЛЗ Гептрал<sup>®</sup>, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва «Аббві С.р.л., Італія/AbbVie S.r.l., Italy», при 2-місячному курсовому застосуванні у максимальній добовій дозі 1500 мг у лікуванні пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом з синдромом внутрішньопечінкового холестазу.

6. За результатами аналізу ефективності за вторинною кількісною змінною ефективності «зменшення сумарного балу вираженості клінічних симптомів холестазу за опитувальником HEPARD на візитах V4 і V5, порівняно з вихідним станом» виявлено статистично значуще ( $p < 0,05$ ) зменшення вираженості більшості клінічних симптомів холестазу вже на Візиті 4, і ще більше зменшення на Візиті 5 із статистично значущим ( $p < 0,001$ ) «синхронним» зменшенням вираженості симптомів холестазу в основній і контрольній групах на Візитах 4 та 5, що свідчить про ефективність курсової терапії в обох групах.

7. Основна та контрольна групи статистично істотно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) за динамікою вираженості клінічних симптомів холестазу (за опитувальником HEPARD) на Візитах 4 та 5. Статистично значущі відмінності між групами за динамікою змінної «жовтушність шкіри та/або видимих слизових оболонок» на Візиті 4 є клінічно незначущі, оскільки пацієнтів, в яких був виражений саме цей симптом на скринінгу, було мало як в основній групі, так і в контрольній. Динаміка суми балів за опитувальником HEPARD була статистично незначущою як на Візиті 4 ( $p = 0,150$ ) так і на Візиті 5 ( $p = 0,094$ ), що свідчить про ефективність ЛЗ Гепаметіон, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), що не поступається ефективності ЛЗ Гептрал<sup>®</sup>, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва «Аббві С.р.л., Італія/AbbVie S.r.l., Italy», при 2-місячному курсовому застосуванні у максимальній добовій дозі 1500 мг у лікуванні пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом з синдромом внутрішньопечінкового холестазу.

8. Згідно оцінки ефективності досліджуваного/референтного ЛЗ, наданої лікарями-дослідниками на Візиті 5, ефективність досліджуваного ЛЗ в основній групі становила 74,1% а в контрольній ефективність референтного ЛЗ становила 80,0%. Відмінності між групами були статистично незначущими ( $p = 0,501$ ), що свідчить про ефективність ЛЗ Гепаметіон, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ

	<p>«Київмедпрепарат» (Україна), що не поступається ефективності ЛЗ Гептрал<sup>®</sup>, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва «Аббві С.р.л., Італія/AbbVie S.r.l., Italy», при 2-місячному курсовому застосуванні у максимальній добовій дозі 1500 мг у лікуванні пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом з синдромом внутрішньопечінкового холестазу.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Статистичний аналіз даних безпеки та переносимості був проведений на популяції пацієнтів, які були рандомізовані та отримали хоча б одну дозу досліджуваного/референтного ЛЗ (SA-популяція), тобто усі 110 рандомізованих пацієнтів були включені в аналіз безпеки і переносимості досліджуваного/референтного ЛЗ (55 пацієнтів в основній групі та 55 пацієнтів в контрольній групі) із отриманням нижчезазначених результатів:</p> <p>1. У клінічному дослідженні було зареєстровано 19 випадків несерйозних ПР/ПЯ у 18-х (34,5 %) пацієнтів основної групи і 10 несерйозних випадків ПР/ПЯ у 9-ти (16,4 %) пацієнтів контрольної групи; серед них 24 ПР/ПЯ легкого ступеню важкості та 5 ПР/ПЯ – середнього ступеню важкості, наслідками яких для 7-ми ПР/ПЯ був «стан пацієнта без змін» та 22 ПР/ПЯ завершилися одужанням пацієнтів. Серйозних ПР/ПЯ у дослідженні зареєстровано не було. Для всіх 12-ти несерйозних випадків ПЯ (9 випадків ПЯ – в основній групі та 3 випадки ПЯ – у контрольній групі), зареєстрованих у дослідженні, причинно-наслідковий зв'язок із прийомом досліджуваного/референтного ЛЗ був оцінений дослідниками як відсутній. Для 17-ти випадків несерйозних непередбачуваних ПР (10 випадків ПР – в основній групі та 7 випадків ПР – в контрольній групі) причинно-наслідковий зв'язок із прийомом досліджуваного/референтного ЛЗ був оцінений дослідниками як віддалений або можливий. На підставі проведеного аналізу безпеки за показником «частота і характер побічних явищ/побічних реакцій при застосуванні досліджуваного препарату» був зроблений висновок щодо безпеки 2-місячного курсового застосування досліджуваного ЛЗ Гепаметіон у максимальній добовій дозі 1500 мг у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом.</p> <p>2. Результати аналізу безпеки досліджуваного/референтного ЛЗ за показником <i>«динаміка результатів об'єктивного обстеження (враховуються виявлені в ході дослідження клінічно значущі відхилення)»</i> у максимальній добовій дозі 1500 мг виявили відсутність клінічно значущих змін вітальних функцій пацієнтів в обох досліджуваних групах. Виявлені незначні коливання АТ, ЧСС та ЧД на різних візитах не були клінічно значущими, що свідчить про відсутність будь-якого негативного впливу терапії із застосуванням досліджуваного ЛЗ Гепаметіон на показники вітальних функцій (САТ, ДАТ, ЧСС і ЧД).</p> <p>3. За результатами аналізу безпеки досліджуваного/референтного ЛЗ за показником <i>«динаміка результатів клінічного аналізу крові і загального аналізу сечі (враховуються виявлені в ході дослідження клінічно значущі відхилення)»</i> у максимальній добовій дозі 1500 мг у основній групі не було виявлено статистично значущих змін на Візитах 4 та 5 в порівнянні із скринінгом для таких лабораторних показників клінічного аналізу крові, як рівень гемоглобіну, рівень еритроцитів (окрім Візиту 5), гематокрит, рівень</p>

лейкоцитів та лейкоцитарна формула, рівень тромбоцитів і ШОЕ. Виявлені статистично значущі зміни рівня еритроцитів на Візиті 5 в порівнянні з Візитом 1 у пацієнтів основної групи є клінічно незначущими за оцінкою дослідників. Також, результати аналізу лабораторних показників клінічного аналізу крові в контрольній групі (зміни показників мали випадковий характер та були клінічно незначущими) свідчать про безпечність терапії із застосуванням референтного ЛЗ. В основній та контрольній групах не було виявлено статистично значущих змін на Візитах 4 та 5 в порівнянні із скринінгом для таких лабораторних показників загального аналізу сечі, як колір, питома вага, рН, білок, глюкоза, кількість еритроцитів та лейкоцитів. Отримані результати свідчать про відсутність будь-якого негативного впливу терапії із застосуванням досліджуваного ЛЗ на результати лабораторних аналізів крові і сечі і безпеку застосування досліджуваного ЛЗ Гепаметіон у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом.

4. Оскільки цільовою патологією у даному дослідженні є «неалкогольний стеатогепатит із синдромом внутрішньопечінкового холестазу» із верифікацією даного діагнозу на скринінгу за допомогою клінічно значущих змін показників біохімічного аналізу крові - підвищення на скринінгу на 30% і більше від верхньої межі норми 1-го або більше з нижчезазначених показників: рівня прямого білірубину та/або активності ГГТ та/або активності ЛФ, Протоколом дослідження була передбачена можливість появи в ході дослідження (на Візитах 4 або 5) клініко-лабораторних даних, що вказували, на думку дослідника, на недостатню ефективність монотерапії неалкогольного стеатогепатиту з синдромом внутрішньопечінкового холестазу досліджуваним/референтним ЛЗ і які потребували корекції схеми терапії досліджуваним/референтним препаратом (зміна дозування/кратності прийому або відміни препарату); в т.ч. але не виключно: збільшення на 50% і більше рівня прямого (кон'югованого) білірубину та/або активності ГГТ та/або активності ЛФ в порівнянні з результатами скринінгового обстеження. Із урахуванням вищенаведеного результати аналізу безпеки досліджуваного/референтного ЛЗ за показником «динаміка результатів біохімічного аналізу крові (враховуються виявлені в ході дослідження клінічно значущі відхилення)» у максимальній добовій дозі 1500 мг виявили наявність тенденції до зменшення середніх арифметичних і медіан даних лабораторних показників в кожній з груп на Візитах 4 та 5 в порівнянні із скринінгом, а також відсутність негативного впливу досліджуваного/референтного ЛЗ на рівень прямого білірубину та активність ЛФ і ГГТ, оскільки спостерігалось статистично значуще зменшення та нормалізація даних показників в обох групах. Отримані результати свідчать про відсутність будь-якого негативного впливу терапії із застосуванням досліджуваного ЛЗ на результати лабораторних аналізів крові і сечі і безпеку застосування досліджуваного ЛЗ Гепаметіон у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом та відсутність збільшення ризиків для пацієнтів із даною цільовою патологією.


5. За результатами аналізу переносимості досліджуваного ЛЗ за всіма проаналізованими показниками переносимості ЛЗ було встановлено добру переносимість ЛЗ Гепаметіон (так саме як і добру переносимість ЛЗ Гептрал®) у максимальній добовій дозі 1500 мг, оскільки у дослідженні не було зареєстровано

	<p>жодного з пацієнтів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- прийом якими досліджуваного ЛЗ Гепаметіон був припинений достроково внаслідок розвитку серйозних побічних явищ/серйозних побічних реакцій;</li> <li>- прийом якими досліджуваного ЛЗ Гепаметіон був припинений достроково внаслідок виникнення індивідуальної непереносимості або підвищеної індивідуальної чутливості до адеметіоніну;</li> <li>- прийом якими досліджуваного ЛЗ Гепаметіон був припинений достроково внаслідок рішення пацієнта припинити участь в дослідженні (відкликання пацієнтом інформованої згоди на участь у дослідженні) з причини розвитку несерйозних побічних явищ/несерйозних побічних реакцій.</li> </ul> <p>6. Згідно оцінки безпеки досліджуваного/референтного ЛЗ, наданої лікарями-дослідниками на Візиті 5, наявність ризиків для пацієнта при прийомі ЛЗ була оцінена як «відсутні» у 98,2 % пацієнтів в основній групі та у 98,2 % в контрольній. Відмінності між групами були статистично незначущими (<math>p = 1,000</math>), що свідчить про безпеку та добру загальну переносимість досліджуваного ЛЗ Гепаметіон, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), та референтного ЛЗ Гептрал<sup>®</sup>, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва «Аббві С.р.л., Італія/AbbVie S.r.l., Italy», при курсовому 2-місячному застосуванні у максимальній добовій дозі 1500 мг у лікуванні пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом з синдромом внутрішньопечінкового холестазу.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. В результаті проведеного клінічного дослідження доведено, що ефективність ЛЗ Гепаметіон, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), при курсовому 2-місячному застосуванні у лікуванні пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом з синдромом внутрішньопечінкового холестазу не поступається ефективності препарату Гептрал<sup>®</sup>, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва «Аббві С.р.л., Італія/AbbVie S.r.l., Italy».</li> <li>2. В результаті проведеного клінічного дослідження доведено, що ЛЗ Гепаметіон, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), є ефективним ЛЗ при курсовому 2-місячному застосуванні у лікуванні пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом з синдромом внутрішньопечінкового холестазу. Курсова терапія неалкогольного стеатогепатиту з синдромом внутрішньопечінкового холестазу препаратом Гепаметіон, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, призводить до нормалізації лабораторних показників біохімічного аналізу крові – маркерів ступеню вираженості синдрому внутрішньопечінкового холестазу (рівня прямого білірубіну та активності ЛФ і ГГТ), а також до зменшення клінічних симптомів холестазу.</li> <li>3. В даному дослідженні ЛЗ Гепаметіон, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), продемонстрував безпеку та гарну переносимість при курсовому 2-місячному застосуванні у добовій дозі 1500 мг в лікуванні пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом з синдромом внутрішньопечінкового холестазу.</li> <li>4. ЛЗ Гепаметіон, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), у добовій дозі</li> </ol>

1500 мг рекомендований в якості ефективного і безпечного лікарського засобу при курсовому 2-місячному лікуванні пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом з синдромом внутрішньопечінкового холестазу.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)



Сур С.В.  
(П. І. Б.)

