

**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	<b>Кветіапін-Дарниця, таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг, по 100 мг, по 200 мг</b>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб (генерик)
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати <i>Justification:</i> Це Генеричний лікарський засіб (генерик). Відповідно до вимог розділу III Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426 (зі змінами, чинна редакція) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС доклінічні дослідження не вимагаються.
2. Фармакологія:	—
1) первинна фармакодинаміка	—
2) вторинна фармакодинаміка	—
3) фармакологія безпеки	—
4) фармакодинамічні взаємодії	—
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	—
2) всмоктування	—

3) розподіл	—
4) метаболізм	—
5) виведення	—
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	—
7) інші фармакокінетичні дослідження	—
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	—
2) токсичність у разі повторних введень	—
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	—
<i>in vivo</i> (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)  
  
 Торош О.М.



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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>Кветіапін-Дарниця, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг, по 100 мг, по 200 мг</b>
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
3. Виробник	Дженефарм СА, Греція / Generpharm SA, Greece
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб (генерик)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите перехресне дослідження біоеквівалентності з двома послідовностями Кветіапіну, 25 мг таблетки у порівнянні з Seroquel, 25 мг у здорових добровольців в умовах натще  Номер протоколу: 60714
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: з 06.03.2007 по 16.03.2007
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована: 38  фактична: рандомізовані — 38, завершили дослідження — 37
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета дослідження — порівняти ступінь абсорбції тестової лікарської форми кветіапіну, таблетки вкриті плівковою оболонкою, 25 мг, Дженефарм СА, Греція та AstraZeneca UK Limited, UK Seroquel, таблетки 25 мг в умовах натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове рандомізоване відкрите перехресне з двома послідовностями дослідження біоеквівалентності з однією дозою в умовах натще. Суб'єкти знаходились на базі клінічного сайту Anapharm Clinical Research Facility мінімум 10 годин до прийому ЛЗ та до закінчення 24 – годинного періоду після прийому ЛЗ.



	Період відмовки склав 9 днів				
12. Основні критерії включення	<p>Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі, які відповідали критеріям відбору:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Легкі курці або некурці</li> <li>• Індекс маси тіла від 19,0 до 30,0 кг/м<sup>2</sup>.</li> <li>• Від 18 до 55 років</li> <li>• Здатні давати інформовану згоду на участь у дослідженні</li> </ul>				
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Тестовий лікарський засіб (Т): Кветіапін фумарат, таблетки вкриті плівковою оболонкою, 25 мг, Дженефарм СА, Греція</p> <p>МНН: кветіапін</p> <p>Спосіб застосування: пероральний прийом 1 таблетки, що містить 25 мг кветіапіну, з 240 мл води, без подальшого прийому їжі протягом 4 години.</p>				
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Референтний лікарський засіб (R): Seroquel<sup>®</sup>, таблетки вкриті плівковою оболонкою, 25 мг, AstraZeneca UK Limited</p> <p>МНН: кветіапін</p> <p>Спосіб застосування: пероральний прийом 1 таблетки, що містить 25 мг кветіапіну, з 240 мл води, без подальшого прийому їжі протягом 4 години.</p>				
15. Супутня терапія	Номер суб'єкта	Лікування	Доза	Застосування	
				Дата	Час
	01	Ацетамінофен декстрометорфан НВг – Псевдоефедрин НСІ	2х 500 мг - 10 мг- 5 мг	09.03.2007	20:00
	03	ібупрофен		10.03.2007	17:00
	33	ацетамінофен		07.03.2007	00:30; 10:00
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Тестовий лікарський засіб вважається біоеквівалентним референтному, якщо стандартні 90% довірчі інтервали фармакокінетичних параметрів (<math>AUC_{0-t}</math> та <math>C_{max}</math>) у логарифмічно перетвореному вигляді знаходяться в межах 80,00–125,00%.</p> <p><i>Основні параметри, які визначалися:</i></p> <p><math>AUC_{0-t}</math> (год·мкг/мл) — площа під кривими «час—концентрація енантіомерів ібупрофену» від 0 до останньої визначеної концентрації в час <math>t</math>, розрахована за допомогою лінійно-логарифмічного методу трапецій.</p> <p><math>C_{max}</math> (мкг/мл) — максимальна концентрація енантіомерів ібупрофену в плазмі крові добровольців, що спостерігалася.</p> <p><i>Другорядні параметри, які визначалися:</i></p> <p><math>AUC_{0-\infty}</math> (год·мкг/мл) — площа під кривими «час—концентрація енантіомерів ібупрофену» від 0 до нескінченності, розрахована за допомогою лінійно-логарифмічного методу трапецій.</p> <p><math>T_{max}</math> (год) — час досягнення максимальної концентрації енантіомерів ібупрофену в плазмі крові добровольців, що спостерігалася.</p> <p><math>T_{1/2el}</math> — період напіввиведення</p>				

	$K_{el}$ — значення, яке використовується у фармакокінетиці для опису швидкості виведення організму.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні ефекти Вимірювання життєво важливих показників Стандартна оцінка лабораторних показників
18. Статистичні методи	<p>Дисперсійний аналіз проводили на лог-трансформованих даних <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math> та <math>C_{max}</math>.</p> <p>Аналіз ANOVA також проводили за нетрансформованими даними <math>T_{1/2el}</math> та <math>K_{el}</math>. Усі дані ANOVA були обраховані за допомогою загальної процедури лінійних моделей (GLM) SAS (випуск 8.02 для Windows).</p> <p>Модель включала послідовність, суб'єкта в послідовності, період та лікування як фактори. Послідовність ефекту тестували з використанням суб'єктів в межах ефекту послідовності як терміну помилки. Лікування та періодичні ефекти перевірялись на залишкову середньоквадратичну помилку. Усі суми квадратів (типи I, II, III та IV) були зафіксовані. Значення ймовірності (p) були отримані з сум квадратів типу III. Було проведено тест Вілкоксона для порівняння <math>T_{max}</math> між процедурами. Усі ефекти вважались статистично значущими, якщо ймовірність, пов'язана з «F», була меншою ніж 0,05. На основі попарного порівняння ln-перетворених даних <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math> та <math>C_{max}</math>, відношення середніх значень найменших квадратів, розраховані за формулою "<math>(X-Y) \times 100</math>", а також 90% геометричні довірчі інтервали для ln-трансформованих <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math> та <math>C_{max}</math> були визначені.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	У дослідження включили 38 (19 чоловіків та 19 жінок) добровольців. Медіана віку добровольців становила 28,0 років (розмах від 18 до 54 років) та медіана маси тіла — 69,7 кг (розмах від 46,1 до 94,2 кг). Усі добровольці були європеїдної раси.



20. Результати оцінки ефективності

37 добровольців завершили участь в дослідженні згідно протоколу, та їх дані включили до аналізу біоеквівалентності. Результати оцінки біоеквівалентності наведено в таблиці нижче.

**Фармакокінетичні параметри**

Параметр	Кветіапін Фумарат (Т)			Seroquel (R)		
	Значення	SD	CV(%)	Значення	SD	CV(%)
AUC <sub>0-t</sub>	277.84	169.22	60.90	261.40	133.83	51.20
AUC <sub>0-inf</sub>	285.70	175.45	61.41	269.25	140.34	52.12
C <sub>max</sub>	80.54	46.56	57.81	73.35	34.25	46.70
Залишкова площа	2.62	0.94	35.82	2.72	1.08	39.77
T <sub>max</sub>	1.03	0.50	48.95	1.01	0.37	36.71
T <sub>max</sub> *	0.750	0.500	-	1.00	0.50	-
K <sub>el</sub>	0.1607	0.0407	25.33	0.1600	0.0471	29.43
K <sub>1/2el</sub>	4.58	1.12	24.55	4.67	1.24	26.49

\* - представлені медіани

**Кветіапін Фумарат (Т) vs Seroquel (R)**

	AUC <sub>0-t</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
Співвідношення	103.70%	103.61%	103.51%
90% геометричний довірчий інтервал	95.47 % - 112.64 %	95.46 % - 112.45 %	94.00 % - 113.99 %
Внутрішньособ'єктна варіабельність	21.28 %	21.08 %	24.90 %

На підставі цих результатів можна зробити висновок, що тестовий ЛЗ кветіапін фумарат є біоеквівалентний референтному ЛЗ Seroquel, у дозі 25 мг в умовах натще.

21. Результати оцінки безпеки

Обидва препарати добре переносились, не маючи суттєвих побічних ефектів та суттєвих відмінностей у профілі безпеки ЛЗ, особливо щодо їх кількості та структури несприятливих подій.

22. Висновок (заключення)

1. Отримані в дослідженні фармакокінетичні параметри для порівнюваних тестової та референтної лікарських форм кветіапіну були побідними.  
2. Доведено, що Кветіапін Фумарат виробництва Дженефарм СА, Греція (Кветіапін-Дарниця) є біоеквівалентний лікарському

	<p>засобу Seroquel® за одноразового прийому всередину в дозі 25 мг.</p> <p>3. Тестовий та референтний ЛЗ кветіапіну характеризувалися подібною частотою побічних явищ та профілем безпеки.</p>
--	--

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

 (Підпис)  
Торчиш О.П.  
(П.І.Б.)