


## Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	АБРОЛ® SR, капсули з пролонгованою дією по 75 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
<p>2) проведені дослідження                    ✓ні                    □так                    якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Біоеквівалентність лікарського засобу АБРОЛ® SR, капсули з пролонгованою дією по 75 мг була доведена у трьох клінічних дослідженнях:</p> <p>1. відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, в два періоди, в дві послідовності, перехресне дослідження біоеквівалентності однократної пероральної дози препарату АБРОЛ® SR (амброксолу гідрохлорид), капсули з пролонгованою дією по 75 мг виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна з препаратом LASOLVAN® MAX 75 мг (амброксолу гідрохлорид), капсули з пролонгованою дією виробництва Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, Німеччина, на здорових, дорослих добровольцях, натще. Код дослідження 923-19;</p> <p>2. відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, в два періоди, в дві послідовності, перехресне дослідження біоеквівалентності однократної пероральної дози препарату АБРОЛ® SR (амброксолу гідрохлорид), капсули з пролонгованою дією по 75 мг виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна з препаратом LASOLVAN® MAX 75 мг (амброксолу гідрохлорид), капсули з пролонгованою дією виробництва Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, Німеччина, на здорових, дорослих добровольцях після прийому їжі. Код дослідження 070-20;</p> <p>3. відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, в два періоди, в дві послідовності, перехресне дослідження біоеквівалентності багатократної пероральної дози препарату АБРОЛ® SR (амброксолу гідрохлорид), капсули з пролонгованою дією по 75 мг виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна з препаратом LASOLVAN® MAX 75 мг (амброксолу гідрохлорид), капсули з пролонгованою дією виробництва Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, Німеччина, на здорових, дорослих добровольцях, натще. Код дослідження 086-20.</p> <p>Це дозволяє екстраполювати результати доклінічних і клінічних досліджень, проведених для референтного лікарського засобу, на генеричний лікарський засіб. Тому доклінічні дослідження для лікарського засобу АБРОЛ® SR, капсули з пролонгованою дією по 75 мг виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна не проводилися.</p>	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	не застосовно
2) вторинна фармакодинаміка	не застосовно

3) фармакологія безпеки	не застосовно
4) фармакодинамічні взаємодії	не застосовно
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	не застосовно
2) всмоктування	не застосовно
3) розподіл	не застосовно
4) метаболізм	не застосовно
5) виведення	не застосовно
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	не застосовно
7) інші фармакокінетичні дослідження	не застосовно
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	не застосовно
2) токсичність у разі повторних введень	не застосовно
3) генотоксичність:	не застосовно
in vitro	не застосовно
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	не застосовно
4) канцерогенність:	не застосовно
довгострокові дослідження	не застосовно
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	не застосовно
додаткові дослідження	не застосовно
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	не застосовно
вплив на фертильність і ранній	не застосовно

ембріональний розвиток	
ембріотоксичність	не застосовно
пренатальна і постнатальна токсичність	не застосовно
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	не застосовно
б) місцева переносимість	не застосовно
7) додаткові дослідження токсичності:	не застосовно
антигенність (утворення антитіл)	не застосовно
імунотоксичність	не застосовно
дослідження механізм дії	не застосовно
лікарська залежність	не застосовно
токсичність метаболітів	не застосовно
токсичність домішок	не застосовно
інше	не застосовно
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	не застосовно

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) Ідентифікаційний номер коА 335266 Радзів Гірта (П.Б.)</p>
--	--

## Звіт про клінічне випробування № 1


2

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	АБРОЛ® SR, капсули з пролонгованою дією по 75 мг
2. Заявник	ТОВ «КУСУМ ФАРМ»
3. Виробник	ТОВ «КУСУМ ФАРМ», 40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54
4. проведені дослідження	ні <input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодівий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, в два періоди, в дві послідовності, перехресне дослідження біоеквівалентності однократної пероральної дози препарату АБРОЛ® SR (амброксолу гідрохлорид), капсули з пролонгованою дією по 75 мг виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна з препаратом LASOLVAN® MAX 75 мг (амброксолу гідрохлорид), капсули з пролонгованою дією виробництва Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Німеччина, на здорових, дорослих добровольцях, натще.  Дослідження No: 923-19
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	22 червня 2020 р. - 01 липня 2020 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	14
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: Оцінка біоеквівалентності лікарських засобів АБРОЛ® SR (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією по 75 мг ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна з LASOLVAN® MAX 75 мг (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. у 14 здорових, дорослих, суб'єктів при однократному прийомі однієї дози, натще. Вторинні цілі: Оцінити безпеку та переносимість одноразової дози АБРОЛ® SR (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою

	дією по 75 мг при пероральному прийомі у здорових, дорослих суб'єктів, натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, в два періоди, в дві послідовності, перехресне дослідження біоеквівалентності однократної пероральної дози у здорових, дорослих, суб'єктів натще.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Суб'єкти віком від 18 до 45 років (обидва роки включно);</li> <li>• Суб'єкти, які нададуть письмову інформовану згоду та будуть дотримуватися вимог дослідження.</li> <li>• Суб'єкти, здатні читати та писати та здатні ефективно спілкуватися.</li> <li>• Індекс маси тіла (ІМТ) між 18,50–30,00 кг/м<sup>2</sup> і вагою тіла не менше 50 кг.</li> <li>• Здорові суб'єкти за оцінкою особистої історії хвороби та загального клінічного обстеження.</li> <li>• Відсутність значного захворювання.</li> <li>• Лабораторні показники або лабораторна оцінка в межах допустимого біологічного референтного діапазону, проведені за 21 день до дозування періоду-I дослідження.</li> <li>• Суб'єкти, які мають нормальну ЕКГ у 12 відведеннях.</li> <li>• Суб'єкти, які мають негативні антитіла до ВІЛ 1 та 2, поверхневий антиген гепатиту В, антитіла до гепатиту С та сифілісу.</li> <li>• Суб'єкти, які мають негативний аналіз сечі на зловживання опіатів (морфін), барбітуратів, бензодіазепінів, амфетаміну, марихуани та кокаїну (проводилися в день реєстрації протягом кожного періоду).</li> <li>• Суб'єкти, які мають негативний тест на алкоголь (проводилися в день реєстрації протягом кожного періоду).</li> <li>• Суб'єкти, які не палять або палять більше десяти цигарок на день.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний лікарський засіб: АБРОЛ<sup>®</sup> SR (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією по 75 мг ТОВ «КУСУМ ФАРМ»</p> <p>Доза: 75 мг</p> <p>Спосіб прийому:</p> <p>У кожному періоді, після нічного голодування 10 годин, згідно з графіком рандомізації, суб'єкти перорально приймали одну дозу (одна капсула) досліджуваного препарату (Т) - АБРОЛ<sup>®</sup> SR (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією по 75 мг ТОВ «КУСУМ ФАРМ» з 240 мл ± 2 мл питної води у сидячому положенні.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Референтний лікарський засіб: LASOLVAN<sup>®</sup> MAX (амброксолу гідрохлорид) 75 мг капсули з пролонгованою дією</p> <p>Доза: 75 мг</p> <p>Спосіб введення:</p> <p>У кожному періоді, після нічного голодування 10 годин, згідно з графіком рандомізації, суб'єкти перорально приймали одну дозу (одна капсула) досліджуваного препарату (R) - LASOLVAN<sup>®</sup> MAX 75 мг (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. з 240 мл ± 2 мл питної води у сидячому положенні.</p>
15. Супутня терапія	Не застосовано
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні параметри ФК: C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> та AUC<sub>0-inf</sub></p> <p>Вторинні параметри ФК: AUC<sub>0-24</sub>, T<sub>max</sub>, AUC%<sub>Extrap</sub>, K<sub>el</sub> та T<sub>1/2</sub>.</p> <p>90% ДІ для співвідношення T/R середнього геометричного значення найменших квадратів, розрахованого для первинних фармакокінетичних параметрів (C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> та AUC<sub>0-inf</sub>) амброксолу</p>

	має бути в діапазоні прийнятності від 80.00% до 125.00%.																																																																														
17. Критерії оцінки безпеки	Винекнення побічних реакцій/явищ, дослідження результатів фізикального та лабораторно-інструментального обстеження																																																																														
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз проводили за допомогою статистичного програмного забезпечення SAS® версії 9.3.																																																																														
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: Чоловіча Вік: від 18 до 45 років (обидва роки включно). Раса: азіатська																																																																														
20. Результати ефективності	<p align="center"><b>Фармакокінетичні параметри доліджуваного та референтного лікарських засобів</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри ФК</th> <th colspan="2">Амброксол (середнє значення ± SD)</th> </tr> <tr> <th>Доліджуваний ЛЗ</th> <th>Референтний ЛЗ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C<sub>max</sub> (нг/мл)</td> <td>68.6124 ± 20.41401</td> <td>64.9666 ± 23.03508</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-t</sub> (г*нг/мл)</td> <td>1337.6164 ± 423.23920</td> <td>1377.9486 ± 538.99535</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-inf</sub> (г*нг/мл)</td> <td>1417.4192 ± 462.65343</td> <td>1467.2915 ± 598.75055</td> </tr> <tr> <td>AUC% Extrapol</td> <td>5.269 ± 2.2647</td> <td>5.608 ± 2.5565</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-24</sub> (г*нг/мл)</td> <td>1015.939 ± 307.21578</td> <td>1021.521 ± 384.98647</td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub>(г)</td> <td>6.190 ± 2.5022</td> <td>6.881 ± 2.8092</td> </tr> <tr> <td>T<sub>1/2</sub> (г)</td> <td>10.036 ± 1.4074</td> <td>10.108 ± 1.8338</td> </tr> <tr> <td>K<sub>el</sub> (л/г)</td> <td>0.07047 ± 0.010933</td> <td>0.07068 ± 0.012785</td> </tr> <tr> <td align="center" colspan="3"><b>Амброксол (середнє (мін. - макс.))</b></td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub>(г)</td> <td>5.17 (4.50 - 12.00)</td> <td>5.17 (4.50 - 12.00)</td> </tr> <tr> <td>T<sub>1/2</sub> (г)</td> <td>9.94 (7.10 - 11.69)</td> <td>9.65 (7.17 - 13.88)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Статистична оцінка: Значення найменших квадратів, співвідношення найменших геометричних квадратів, 90% ДІ, внутрісуб'єктная варіабельність та потужність логарифмічно перетворених C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> та AUC<sub>0-inf</sub> для амброксолу (N = 14).</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="2">Найменші квадрати</th> <th colspan="2">Значення найменших геометричних квадратів</th> <th rowspan="2">Співвідношення (%) (T/R)</th> <th rowspan="2">90% ДІ (%)</th> <th rowspan="2">CV (%)</th> <th rowspan="2">Потужність (T/R) (%)</th> </tr> <tr> <th>T</th> <th>R</th> <th>T</th> <th>R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ln (C<sub>max</sub>) (нг/мл)</td> <td>4.1906</td> <td>4.1160</td> <td>66.064</td> <td>61.314</td> <td>107.75</td> <td>97.45 - 119.14</td> <td>15.00</td> <td>97.49</td> </tr> <tr> <td>Ln (AUC<sub>0-t</sub>) (г *нг/мл)</td> <td>7.1488</td> <td>7.1577</td> <td>1272.562</td> <td>1284.012</td> <td>99.11</td> <td>92.22 - 106.51</td> <td>10.72</td> <td>99.86</td> </tr> <tr> <td>Ln (AUC<sub>0-inf</sub>) (г *нг/мл)</td> <td>7.2032</td> <td>7.2158</td> <td>1343.706</td> <td>1360.762</td> <td>98.75</td> <td>91.87 - 106.14</td> <td>10.75</td> <td>99.86</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри ФК	Амброксол (середнє значення ± SD)		Доліджуваний ЛЗ	Референтний ЛЗ	C <sub>max</sub> (нг/мл)	68.6124 ± 20.41401	64.9666 ± 23.03508	AUC <sub>0-t</sub> (г*нг/мл)	1337.6164 ± 423.23920	1377.9486 ± 538.99535	AUC <sub>0-inf</sub> (г*нг/мл)	1417.4192 ± 462.65343	1467.2915 ± 598.75055	AUC% Extrapol	5.269 ± 2.2647	5.608 ± 2.5565	AUC <sub>0-24</sub> (г*нг/мл)	1015.939 ± 307.21578	1021.521 ± 384.98647	T <sub>max</sub> (г)	6.190 ± 2.5022	6.881 ± 2.8092	T <sub>1/2</sub> (г)	10.036 ± 1.4074	10.108 ± 1.8338	K <sub>el</sub> (л/г)	0.07047 ± 0.010933	0.07068 ± 0.012785	<b>Амброксол (середнє (мін. - макс.))</b>			T <sub>max</sub> (г)	5.17 (4.50 - 12.00)	5.17 (4.50 - 12.00)	T <sub>1/2</sub> (г)	9.94 (7.10 - 11.69)	9.65 (7.17 - 13.88)	Параметри	Найменші квадрати		Значення найменших геометричних квадратів		Співвідношення (%) (T/R)	90% ДІ (%)	CV (%)	Потужність (T/R) (%)	T	R	T	R	Ln (C <sub>max</sub> ) (нг/мл)	4.1906	4.1160	66.064	61.314	107.75	97.45 - 119.14	15.00	97.49	Ln (AUC <sub>0-t</sub> ) (г *нг/мл)	7.1488	7.1577	1272.562	1284.012	99.11	92.22 - 106.51	10.72	99.86	Ln (AUC <sub>0-inf</sub> ) (г *нг/мл)	7.2032	7.2158	1343.706	1360.762	98.75	91.87 - 106.14	10.75	99.86
Параметри ФК	Амброксол (середнє значення ± SD)																																																																														
	Доліджуваний ЛЗ	Референтний ЛЗ																																																																													
C <sub>max</sub> (нг/мл)	68.6124 ± 20.41401	64.9666 ± 23.03508																																																																													
AUC <sub>0-t</sub> (г*нг/мл)	1337.6164 ± 423.23920	1377.9486 ± 538.99535																																																																													
AUC <sub>0-inf</sub> (г*нг/мл)	1417.4192 ± 462.65343	1467.2915 ± 598.75055																																																																													
AUC% Extrapol	5.269 ± 2.2647	5.608 ± 2.5565																																																																													
AUC <sub>0-24</sub> (г*нг/мл)	1015.939 ± 307.21578	1021.521 ± 384.98647																																																																													
T <sub>max</sub> (г)	6.190 ± 2.5022	6.881 ± 2.8092																																																																													
T <sub>1/2</sub> (г)	10.036 ± 1.4074	10.108 ± 1.8338																																																																													
K <sub>el</sub> (л/г)	0.07047 ± 0.010933	0.07068 ± 0.012785																																																																													
<b>Амброксол (середнє (мін. - макс.))</b>																																																																															
T <sub>max</sub> (г)	5.17 (4.50 - 12.00)	5.17 (4.50 - 12.00)																																																																													
T <sub>1/2</sub> (г)	9.94 (7.10 - 11.69)	9.65 (7.17 - 13.88)																																																																													
Параметри	Найменші квадрати		Значення найменших геометричних квадратів		Співвідношення (%) (T/R)	90% ДІ (%)	CV (%)	Потужність (T/R) (%)																																																																							
	T	R	T	R																																																																											
Ln (C <sub>max</sub> ) (нг/мл)	4.1906	4.1160	66.064	61.314	107.75	97.45 - 119.14	15.00	97.49																																																																							
Ln (AUC <sub>0-t</sub> ) (г *нг/мл)	7.1488	7.1577	1272.562	1284.012	99.11	92.22 - 106.51	10.72	99.86																																																																							
Ln (AUC <sub>0-inf</sub> ) (г *нг/мл)	7.2032	7.2158	1343.706	1360.762	98.75	91.87 - 106.14	10.75	99.86																																																																							
21. Результати безпеки	У дослідженні не спостерігалось винекнення побічних реакцій. Під час фізикального та лабораторно-інструментального обстежень не спостерігалось відхилень від норми. Тестовий та референтний лікарські засоби були безпечними і добре переносяться при прийомі одноразової дози у здорових дорослих суб'єктів, в умовах натще.																																																																														
22. Висновок	Після розрахунку швидкості накопичення було визначено, що																																																																														

(заключення)	<p>доліджуваний та референтний лікарські засоби мають високу ступінь накопичення (T - <math>AUC_{0-∞} / AUC_{0-inf}</math>: 71.6753; R - <math>AUC_{0-∞} / AUC_{0-inf}</math>: 69.6195).</p> <p>Ді 90% співвідношення T/R середніх геометричних найменших квадратів досліджуваного та референтного лікарських засобів для первинних фармакокінетичних параметрів (<math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math>), знаходились у межах біоеквівалентності від 80,00% до 125,00% для амброксолу.</p> <p>На підставі отриманих результатів було зроблено висновок, що лікарський засіб АБРОЛ® SR (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією по 75 мг ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна є біоеквівалентним з лікарським засобом з LASOLVAN® MAX 75 мг (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co у здорових, дорослих суб'єктів, натще.</p>
--------------	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) Раджив Гупта (П.І.Б.)</p>
--	--

## Звіт про клінічне випробування № 2


6

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	АБРОЛ® SR, капсули з пролонгованою дією по 75 мг
2. Заявник	ТОВ «КУСУМ ФАРМ»
3. Виробник	ТОВ «КУСУМ ФАРМ», 40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54
4. проведені дослідження	ні                    ✓ так                    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодівий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, в два періоди, в дві послідовності, перехресне дослідження біоеквівалентності однократної пероральної дози препарату АБРОЛ® SR (амброксолу гідрохлорид), капсули з пролонгованою дією по 75 мг виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна з препаратом LASOLVAN® MAX 75 мг (амброксолу гідрохлорид), капсули з пролонгованою дією виробництва Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Німеччина, на здорових, дорослих добровольцях після прийому їжі.  Дослідження No: 070-20
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	20 листопада 2020 р. - 28 листопада 2020 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	26
10. Мета та	Мета: Оцінка біоеквівалентності лікарських засобів АБРОЛ® SR (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією по 75 мг ТОВ



вторинні цілі клінічного випробування	<p>«КУСУМ ФАРМ», Україна з LASOLVAN<sup>®</sup> MAX 75 мг (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. у 26 здорових, дорослих, суб'єктів при однократному прийомі однієї дози після прийому їжі.</p> <p>Вторинні цілі: Оцінити безпеку та переносимість одноразової дози АБРОЛ<sup>®</sup> SR (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією по 75 мг при пероральному прийомі у здорових, дорослих суб'єктів після прийому їжі.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, в два періоди, в дві послідовності, перехресне дослідження біоеквівалентності однократної пероральної дози у здорових, дорослих, суб'єктів після прийому їжі.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Суб'єкти віком від 18 до 45 років (обидва роки включно);</li> <li>• Суб'єкти, які нададуть письмову інформовану згоду та будуть дотримуватися вимог дослідження.</li> <li>• Суб'єкти, здатні читати та писати та здатні ефективно спілкуватися.</li> <li>• Індекс маси тіла (ІМТ) між 18,50–30,00 кг/м<sup>2</sup> і вагою тіла не менше 50 кг.</li> <li>• Здорові суб'єкти за оцінкою особистої історії хвороби та загального клінічного обстеження.</li> <li>• Відсутність значного захворювання.</li> <li>• Лабораторні показники або лабораторна оцінка в межах допустимого біологічного референтного діапазону, проведені за 21 день до дозування періоду-I дослідження.</li> <li>• Суб'єкти, які мають нормальну ЕКГ у 12 відведеннях.</li> <li>• Суб'єкти, які мають негативні антитіла до ВІЛ 1 та 2, поверхневий антиген гепатиту В, антитіла до гепатиту С та сифілісу.</li> <li>• Суб'єкти, які мають негативний аналіз сечі на зловживання опіатів (морфін), барбітуратів, бензодіазепінів, амфетаміну, марихуани та кокаїну (проводилися в день реєстрації протягом кожного періоду).</li> <li>• Суб'єкти, які мають негативний тест на алкоголь (проводилися в день реєстрації протягом кожного періоду).</li> <li>• Суб'єкти, які не палять або палять більше десяти цигарок на день.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний лікарський засіб: АБРОЛ<sup>®</sup> SR (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією по 75 мг ТОВ «КУСУМ ФАРМ»</p> <p>Доза: 75 мг</p> <p>Спосіб прийому:</p> <p>У кожному періоді, після нічного голодування 10 годин, суб'єкти дослідження споживали висококалорійний (приблизно від 800 до 1000 ккал) сніданок з великим вмістом жиру, який подавали за 30 хвилин до запланованого часу дозування. Після споживання висококалорійного сніданку суб'єкти дослідження приймали одну капсулу досліджуваного лікарського засобу (Т) - АБРОЛ<sup>®</sup> SR (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією по 75 мг ТОВ «КУСУМ ФАРМ» з 240 мл ± 2 мл питної води в сидячому положенні.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Референтний лікарський засіб: LASOLVAN<sup>®</sup> MAX (амброксолу гідрохлорид) 75 мг капсули з пролонгованою дією</p> <p>Доза: 75 мг</p> <p>Спосіб введення:</p> <p>У кожному періоді, після нічного голодування 10 годин, суб'єкти дослідження споживали висококалорійний (приблизно від 800 до 1000 ккал) сніданок з великим вмістом жиру, який подавали за 30 хвилин до запланованого часу дозування. Після споживання висококалорійного сніданку суб'єкти дослідження приймали одну капсулу досліджуваного лікарського засобу (R) - LASOLVAN<sup>®</sup> MAX 75 мг (амброксолу</p>

	гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. з 240 мл ± 2 мл питної води в сидячому положенні.							
15. Супутня терапія	Не застосовано							
16. Критерії оцінки ефективності	Первинні параметри ФК: $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ , $AUC_{0-inf}$ , $AUC_{0-12}$ and $AUC_{12-24}$ . Вторинні параметри ФК: $T_{max}$ , $AUC_{\%Extrap\_obs}$ , and $T_{1/2}$ 90% ДІ для співвідношення T/R середнього геометричного значення найменших квадратів, розрахованого для первинних фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ , $AUC_{0-inf}$ , $AUC_{0-12}$ та $AUC_{12-24}$ в разі низького ступеня накопичення або логарифмічно перетворених первинних фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-inf}$ в разі високого ступеня накопичення амброксолу має бути в діапазоні прийнятності від 80.00% до 125.00%.							
17. Критерії оцінки безпеки	Винекнення побічних реакцій/явищ, дослідження результатів фізикального та лабораторно-інструментального обстеження							
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз проводили за допомогою статистичного програмного забезпечення SAS <sup>®</sup> версії 9.3.							
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: Чоловіча Вік: від 18 до 45 років (обидва роки включно). Раса: азіатська							
20. Результати ефективності	<b>Фармакокінетичні параметри досліджуваного та референтного лікарських засобів</b>							
	<b>Параметри ФК</b>		<b>Амброксол (середнє значення ± SD)</b>					
		<b>Доліджуваний ЛЗ</b>			<b>Референтний ЛЗ</b>			
$C_{max}$ (нг/мл)		100.8564 ± 32.05139			99.5752 ± 36.80873			
$AUC_{0-t}$ (г*нг/мл)		1497.5449 ± 359.99431			1582.0746 ± 364.70016			
$AUC_{0-inf}$ (г*нг/мл)		1602.1561 ± 414.45318			1684.7605 ± 410.46457			
$AUC_{0-24}$ (г*нг/мл)		1141.2735 ± 246.91234			1198.7051 ± 260.86295			
$AUC_{0-12}$ (г*нг/мл)		628.6666 ± 159.89194			629.8141 ± 167.87670			
$AUC_{\% Extrap\_obs}$		6.039 ± 3.3944			5.790 ± 1.9911			
$T_{max}$ (г)		7.680 ± 2.7427			8.218 ± 2.3509			
$T_{1/2}$ (г)		10.706 ± 2.1151			10.525 ± 1.6491			
<b>Амброксол (середнє (мін. - макс.))</b>								
$T_{max}$ (г)		7.500 (4.50 - 14.00)			8.000 (4.50 - 12.00)			
$T_{1/2}$ (г)		10.192 (8.74 - 18.70)			10.566 (7.74 - 16.41)			
Значення найменших квадратів, співвідношення найменших геометричних квадратів, 90% ДІ, внутрісуб'єктная варіабельність та потужність логарифмічно перетворених $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-inf}$ для амброксолу (N = 26).								
Параметри	Найменші квадрати		Значення найменших геометричних квадратів		Співвідношення (%) (T/R)	90% ДІ (%)	CV (%)	Потужність (T/R) (%)
	T	R	T	R				
$Ln(C_{max})$ (нг/мл)	4.5709	4.5446	96.631	94.124	102.66	89.42 - 117.87	29.73	84.87


	<p><math>\ln(AUC_{0-t})</math> (г *нг/мл)</p> <p><math>\ln(AUC_{0-inf})</math> (г *нг/мл)</p>	7.2832	7.3407	1455.651	1541.836	94.41	86.74 - 102.76	18.00	99.50
		7.3462	7.4006	1550.233	1636.940	94.70	86.80 - 103.32	18.51	99.33
21. Результати безпеки	<p>Доліджуваний та референтний лікарські засоби мали гарну переносимість та безпеку.</p> <p>Лабораторні показники (гематологія та біохімія) у суб'єктів дослідження знаходилися в допустимих межах, крім суб'єкта № 26 (збільшення кількості еозинофілів (11,4%)), мало слабкий ступінь тяжкості.</p> <p>Під час дослідження не виникало серйозних побічних явищ.</p>								
22. Висновок (заклучення)	<p>Після розрахунку швидкості накопичення було визначено, що доліджуваний та референтний лікарські засоби мають високу ступінь накопичення (T - <math>AUC_{0-t}/AUC_{0-inf}</math>: 71.23; R - <math>AUC_{0-t}/AUC_{0-inf}</math>: 71.14).</p> <p>Ді 90% співвідношення T/R середніх геометричних найменших квадратів досліджуваного та референтного лікарських засобів для первинних фармакокінетичних параметрів (<math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math>), знаходились у межах біоеквівалентності від 80,00% до 125,00% для амброксолу.</p> <p>На підставі отриманих результатів було зроблено висновок, що лікарський засіб АБРОЛ® SR (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією по 75 мг ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна є біоеквівалентним з лікарським засобом з LASOLVAN® MAX 75 мг (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co у здорових, дорослих суб'єктів після прийому їжі.</p>								
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) Раджив Гупта (П.І.Б.)</p>								

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	АБРОЛ® SR, капсули з пролонгованою дією по 75 мг
2. Заявник	ТОВ «КУСУМ ФАРМ»
3. Виробник	ТОВ «КУСУМ ФАРМ», 40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54
4. проведені дослідження	ні <input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодівий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, в два періоди, в дві послідовності, перехресне дослідження біоеквівалентності багатократної пероральної дози препарату АБРОЛ® SR (амброксолу гідрохлорид), капсули з пролонгованою дією по 75 мг виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна з препаратом LASOLVAN® MAX 75 мг (амброксолу гідрохлорид), капсули з пролонгованою дією виробництва Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Німеччина, на здорових, дорослих добровольцях, натще.  Дослідження No: 086-20
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	03 грудня 2020 – 21 грудня 2020
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	26
10. Мета та	Мета: Оцінка біоеквівалентності у стаціонарному стані лікарських засобів АБРОЛ® SR (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією по 75

вторинні цілі клінічного випробування	<p>мг ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна з LASOLVAN<sup>®</sup> MAX 75 мг (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією виробництва Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. у 26 здорових, дорослих, суб'єктів при багатократному прийомі однієї дози натще.</p> <p>Вторинні цілі: Оцінити безпеку та переносимість АБРОЛ<sup>®</sup> SR (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією по 75 мг при багаторазовому пероральному прийомі у здорових, дорослих суб'єктів натще.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, в два періоди, в дві послідовності, перехресне дослідження біоеквівалентності багатократною пероральною дозою у здорових, дорослих добровольців, натще.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Суб'єкти віком від 18 до 45 років (обидва роки включно);</li> <li>• Суб'єкти, які надають письмову інформовану згоду та будуть дотримуватися вимог дослідження.</li> <li>• Суб'єкти, здатні читати та писати та здатні ефективно спілкуватися.</li> <li>• Індекс маси тіла (ІМТ) між 18,50–30,00 кг/м<sup>2</sup> і вагою тіла не менше 50 кг.</li> <li>• Здорові суб'єкти за оцінкою особистої історії хвороби та загального клінічного обстеження.</li> <li>• Відсутність значного захворювання.</li> <li>• Лабораторні показники або лабораторна оцінка в межах допустимого біологічного референтного діапазону, проведені за 21 день до дозування періоду-I дослідження.</li> <li>• Суб'єкти, які мають нормальну ЕКГ у 12 відведеннях.</li> <li>• Суб'єкти, які мають негативні антитіла до ВІЛ 1 та 2, поверхневий антиген гепатиту В, антитіла до гепатиту С та сифілісу.</li> <li>• Суб'єкти, які мають негативний аналіз сечі на зловживання опіатів (морфін), барбітуратів, бензодіазепінів, амфетаміну, марихуани та кокаїну (проводилися в день реєстрації протягом кожного періоду).</li> <li>• Суб'єкти, які мають негативний тест на алкоголь (проводилися в день реєстрації протягом кожного періоду).</li> <li>• Суб'єкти, які не палять або палять більше десяти цигарок на день.</li> </ul>
13. Досліджувані лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний лікарський засіб: АБРОЛ<sup>®</sup> SR (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією по 75 мг ТОВ «КУСУМ ФАРМ»</p> <p>Доза: 75 мг</p> <p>Спосіб прийому:</p> <p>У кожному періоді, після нічного голодування 10 годин, згідно з графіком рандомізації, суб'єкти перорально приймали один раз на день (одна капсула) досліджуваний препарат (Т) - АБРОЛ<sup>®</sup> SR (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією по 75 мг ТОВ «КУСУМ ФАРМ» з 01 по 05 день з 240 мл ± 2 мл питної води в сидячому положенні.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Референтний лікарський засіб: LASOLVAN<sup>®</sup> MAX (амброксолу гідрохлорид) 75 мг капсули з пролонгованою дією</p> <p>Доза: 75 мг</p> <p>Спосіб введення:</p> <p>У кожному періоді, після нічного голодування 10 годин, згідно з графіком рандомізації, суб'єкти перорально приймали один раз на день (одна капсула) досліджуваний препарат ((R) - LASOLVAN<sup>®</sup> MAX 75 мг (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією виробництва Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. з 01 по 05 день з 240 мл ± 2 мл питної води в сидячому положенні.</p>
15. Супутня терапія	Не застосовано
16. Критерії оцінки	<p>Первинні параметри ФК: C<sub>max,ss</sub>, C<sub>TAU</sub>, and AUC<sub>0-TAU</sub>.</p> <p>Вторинні параметри ФК: T<sub>max,ss</sub> % ptf, % swing, C<sub>min,ss</sub>, and C<sub>avg</sub></p>

ефективності	90% ДІ для співвідношення T/R середнього геометричного значення найменших квадратів, розрахованого для первинних фармакокінетичних параметрів ( $C_{max}$ , $C_{TAU}$ and $AUC_{0-TAU}$ ) має бути в діапазоні прийнятності від 80.00% до 125.00%.																																									
17. Критерії оцінки безпеки	Винекнення побічних реакцій/явищ, дослідження результатів фізикального та лабораторно-інструментального обстеження																																									
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз проводили за допомогою статистичного програмного забезпечення SAS <sup>®</sup> версії 9.4.																																									
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: Чоловіча Вік: від 18 до 45 років (обидва роки включно). Раса: азіатська																																									
20. Результати ефективності	<b>Фармакокінетичні параметри доліджуваного та референтного лікарських засобів</b>																																									
	Параметри ФК	Амброксол (середнє значення ± SD)																																								
		Доліджуваний ЛЗ	Референтний ЛЗ																																							
	$C_{max, SS}$ (нг/мл)	112.1963 ± 29.52187	104.2600 ± 20.20857																																							
	$C_{TAU}$ (нг/мл)	40.2029 ± 14.29684	42.6326 ± 15.94158																																							
	$AUC_{0-TAU}$ (г*нг/мл)	1635.8311 ± 425.83399	1624.8014 ± 327.43457																																							
	$T_{max, SS}$ (г)	5.767 ± 1.5886	7.254 ± 2.5528																																							
	$C_{min, SS}$ (г*нг/мл)	35.1778 ± 12.61522	35.7709 ± 11.65490																																							
	$C_{avg}$ (нг/мл)	68.160 ± 17.7431	67.700 ± 13.6431																																							
	Fluctuation (%)	115.305 ± 27.1111	103.238 ± 24.7140																																							
Swing (%)	243.063 ± 101.3152	211.159 ± 86.8704																																								
	<b>Ambroxol (Median (Min - Max))</b>																																									
$T_{max}(г)$	5.670 (4.50 - 11.00)	6.000 (4.50 - 12.00)																																								
	Статистична оцінка: Значення найменших квадратів, співвідношення найменших геометричних квадратів, 90% ДІ, внутрісуб'єктная варіабельність та потужність логарифмічно перетворених $C_{max,ss}$ , $C_{TAU}$ та $AUC_{0-TAU}$ для амброксолу (N = 24)																																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="2">Найменше квадратне значення</th> <th colspan="2">Найменше геометричне квадратне значення</th> <th rowspan="2">T/R (%)</th> <th rowspan="2">90% ДІ (%)</th> <th rowspan="2">CV (%)</th> <th rowspan="2">Потужність T/R (%)</th> </tr> <tr> <th>T</th> <th>R</th> <th>T</th> <th>R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>L_n(C_{max, ss})</math> (нг/мл)</td> <td>4.6774</td> <td>4.6303</td> <td>107.494</td> <td>102.549</td> <td>104.82</td> <td>96.90 - 113.39</td> <td>15.95</td> <td>99.77</td> </tr> <tr> <td><math>L_n(C_{TAU})</math> (г*нг/мл)</td> <td>3.6207</td> <td>3.6870</td> <td>37.362</td> <td>39.924</td> <td>93.58</td> <td>85.38 - 102.58</td> <td>18.67</td> <td>98.88</td> </tr> <tr> <td><math>L_n(AUC_{0-TAU})</math> (г*нг/мл)</td> <td>7.3567</td> <td>7.3715</td> <td>1566.647</td> <td>1590.051</td> <td>98.53</td> <td>94.09 - 103.18</td> <td>9.32</td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table>		Параметри	Найменше квадратне значення		Найменше геометричне квадратне значення		T/R (%)	90% ДІ (%)	CV (%)	Потужність T/R (%)	T	R	T	R	$L_n(C_{max, ss})$ (нг/мл)	4.6774	4.6303	107.494	102.549	104.82	96.90 - 113.39	15.95	99.77	$L_n(C_{TAU})$ (г*нг/мл)	3.6207	3.6870	37.362	39.924	93.58	85.38 - 102.58	18.67	98.88	$L_n(AUC_{0-TAU})$ (г*нг/мл)	7.3567	7.3715	1566.647	1590.051	98.53	94.09 - 103.18	9.32	100.00
Параметри	Найменше квадратне значення			Найменше геометричне квадратне значення		T/R (%)	90% ДІ (%)					CV (%)	Потужність T/R (%)																													
	T	R	T	R																																						
$L_n(C_{max, ss})$ (нг/мл)	4.6774	4.6303	107.494	102.549	104.82	96.90 - 113.39	15.95	99.77																																		
$L_n(C_{TAU})$ (г*нг/мл)	3.6207	3.6870	37.362	39.924	93.58	85.38 - 102.58	18.67	98.88																																		
$L_n(AUC_{0-TAU})$ (г*нг/мл)	7.3567	7.3715	1566.647	1590.051	98.53	94.09 - 103.18	9.32	100.00																																		
21. Результати безпеки	У дослідженні не спостерігалось винекнення побічних реакцій. Під час фізикального та лабораторно-інструментального обстежень не спостерігалось відхилень від норми. Тестовий та референтний лікарські засоби були безпечними і добре переносяться при прийомі одноразової дози у здорових дорослих суб'єктів, в умовах натще.																																									
22. Висновок	ДІ 90% співвідношення T/R середніх геометричних найменших квадратів досліджуваного та референтного лікарських засобів для первинних																																									

(заключення)	фармакокінетичних параметрів ( $C_{max}$ , $C_{TAU}$ and $AUC_{0-TAU}$ ), знаходились у межах біоеквівалентності від 80,00% до 125,00% для амброксолу. На підставі отриманих результатів було зроблено висновок, що лікарський засіб АБРОЛ <sup>®</sup> SR (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією по 75 мг ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна є біоеквівалентним з лікарським засобом з LASOLVAN <sup>®</sup> MAX 75 мг (амброксолу гідрохлорид) капсули з пролонгованою дією виробництва Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co у здорових, дорослих суб'єктів після прийому багатократних пероральних доз натщ.
--------------	---

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) Раджив Гупта (П.І.Б.)
--	--