

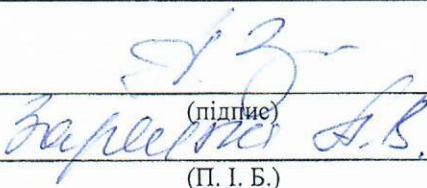
ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Білагіс , таблетки по 20 мг, по 10 таблеток у блистері по 1 або 3 блистери у пачці
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	АТ "Фармак", Україна (вторинне пакування, маркування, випуск серії з продукції in bulk фірми-виробника Лабораторіос Нормон, С.А., Іспанія
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з продукції in bulk
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, перехресне клінічне дослідження біоеквівалентності препарату Біластін, 20 мг, таблетки, за участі здорових добровольців при одноразовому прийомі натщесерце.
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	22.11.2018 -02.01.2019
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 36; фактична:36.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити відносну біодоступність досліджуваного препарату біластін 20 мг, таблетки, виробництва Лабораторіос Нормон, С.А., Іспанія, в порівнянні з референтним препаратом для демонстрації їх біоеквівалентності згідно з усіма регуляторними вимогами. Дослідити переносимість двох лікарських засобів.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження I фази, відкрите рандомізоване, перехресне клінічне випробування одноразової пероральної дози при прийомі натщесерце, з 2 послідовностями, 2 періодами.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки, що задовольняють критеріям включення: 1. Чоловіки або жінки, які, отримавши інформацію щодо дизайну, мети та можливих ризиків даного клінічного дослідження та про те, що вони можуть припинити участь у дослідженні в будь-який час, підписали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. 2. Добровольці віком від 18 до 55 років.

	<p>3. Добровольці, що не мають органічних порушень та порушень психічного стану.</p> <p>4. Дані фізикального обстеження та історія хвороби в нормі.</p> <p>5. Немає значних відхилень при проведенні загального аналізу крові, коагулограми, біохімічного аналізу крові та серологічному аналізі (Ag Hbs, HС антитіла, НІV антитіла) та аналізу сечі.</p> <p>6. Параметри життєво важливих функцій та електрокардіограми в нормі.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Біластин, 20 мг, таблетки, виробник Лабораторіос Нормон, С.А., Іспанія.</p> <p>Діючі речовини: 1 таблетка містить біластину 20 мг;</p> <p>Лікарський засіб застосовувався перорально, однодозово, натщесерце.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Біластен[®], 20 мг, таблетки, виробник Фаес Фарма, С.А., Іспанія</p> <p>Діючі речовини: 1 таблетка містить біластину 20 мг;</p> <p>Лікарський засіб застосовувався перорально, однодозово, натщесерце</p>
15. Супутня терапія	<p>Добровольці не вживали жодних супутніх лікарських засобів протягом дослідження, окрім симптоматичного лікування лікарськими засобами, що не взаємодіють з біластином, такими як, ацетамінофен, якщо у добровольця виник біль. Жінкам було дозволено застосовувати контрацептиви.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Основні фармакокінетичні параметри:</u> C_{max}, $AUC_{(0-t)}$</p> <p>C_{max} (нг/мл) – максимальна концентрація в плазмі;</p> <p>$AUC_{(0-t)}$ (нг/мл*г) площа під кривою концентрація/час з моменту введення лікарського засобу до останньої точки, що визначається (t), використовуючи правило трапецій.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> - небажані явища. - ЕКГ в 12-ти відведеннях. - показники життєдіяльності (систоличний та діастолічний тиск, серцеві скорочення, температура в пахвинній западині). - дослідження крові та сечі.
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичні дані були проаналізовані за допомогою статистичного пакету, інтегрованого до WinNonLin Professional Edition, 8.0, використовуючи дисперсійний аналіз (ANOVA) ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC з визначенням 90% довірчого інтервалу.</p> <p>Демографічні дані були описані за допомогою методів дискриптивної статистики.</p> <p>Застосовувався дисперсійний аналіз (ANOVA) або t-критерій Стьюдента, критерій Хі-квадрат для досліджуваного і референтного лікарських засобів. Обраховувались середні значення зі стандартним відхиленням параметрів безпеки. Проте, якщо були відмічені суттєві відхилення, використовувались критерій Стьюдента, критерій Хі-квадрат чи дисперсійний аналіз.</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	В групи були включені добровольці віком від 19 до 53 років. Середній вік добровольців склав 25 років. Серед включених в клінічне дослідження було 18 чоловіків та 18 жінок. Європеоїдної раси – 63.9%, латиноамериканців – 27.7%, азійців – 2.8%, та ін.-5.6%.																											
20. Результати ефективності	<p>Для оцінки біоеквівалентності досліджуваного та референтного препаратів використовували фармакокінетичні параметри $AUC_{(0-t)}$ та C_{max} біластіну.</p> <p>Резюме результатів біоеквівалентності біластіну, 20 мг, таблеток, виробництва Лабораторіос Нормон, С.А., Іспанія по відношенню до Білакстен®, 20 мг, таблетки, виробник Фаес Фарма, С.А., Іспанія</p> <table border="1" data-bbox="609 600 1471 952"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр</th> <th colspan="2">Біластін</th> <th colspan="2">Білакстен®</th> <th colspan="2">Оцінка біоеквівалентності</th> </tr> <tr> <th>Середнє</th> <th>SD</th> <th>Середнє</th> <th>SD</th> <th>Співвідношення</th> <th>90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$AUC_{(0-t)}$ (нг·г/мл)</td> <td>912.52</td> <td>322.49</td> <td>940.82</td> <td>318.53</td> <td>96.30</td> <td>91.03-101.87</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>175.05</td> <td>76.27</td> <td>186.13</td> <td>72.78</td> <td>92.53</td> <td>84.73-101.05</td> </tr> </tbody> </table> <p>Результати підтвердили, що 90% довірчі інтервали для співвідношення геометричних середніх, для $AUC_{(0-t)}$ і C_{max} біластіну знаходяться у діапазоні прийнятності біоеквівалентності 80,00% - 125,00%.</p>	Параметр	Біластін		Білакстен®		Оцінка біоеквівалентності		Середнє	SD	Середнє	SD	Співвідношення	90% ДІ	$AUC_{(0-t)}$ (нг·г/мл)	912.52	322.49	940.82	318.53	96.30	91.03-101.87	C_{max} (нг/мл)	175.05	76.27	186.13	72.78	92.53	84.73-101.05
Параметр	Біластін		Білакстен®		Оцінка біоеквівалентності																							
	Середнє	SD	Середнє	SD	Співвідношення	90% ДІ																						
$AUC_{(0-t)}$ (нг·г/мл)	912.52	322.49	940.82	318.53	96.30	91.03-101.87																						
C_{max} (нг/мл)	175.05	76.27	186.13	72.78	92.53	84.73-101.05																						
21. Результати безпеки	Жодних серйозних небажаних явищ чи значних змін в аналітичних параметрах не було виявлено в обох групах, які приймали препарати дослідження. Дослідження продемонструвало однаковий профіль безпеки і переносимості двох препаратів.																											
22. Висновок (заключення)	Ґрунтуючись на результатах аналізу фармакокінетичних параметрів C_{max} , $AUC_{(0-t)}$, отриманих в дослідженні біоеквівалентності, та враховуючи порівнянню переносимість досліджуваного лікарського засобу, можна зробити закінчення, що лікарський засіб Біластін, 20 мг, таблетки, виробництва Лабораторіос Нормон, С.А., Іспанія, є біоеквівалентним референтному лікарському засобу Білакстен®, 20 мг, таблетки, виробник Фаес Фарма, С.А., Іспанія.																											

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
 (П. І. Б.)

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Білагіс , таблетки по 20 мг, по 10 таблеток у блістері по 1 або 3 блістери у пачці
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з продукції in bulk
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати Даний лікарський засіб є генеричним лікарським засобом до референтного препарату Білакстен [®] , 20 мг, таблетки, виробник Faes Farma S.A., Іспанія Відповідно до статті 10 Директиви 2001/83 ЄС (з внесеними поправками), Наказу МОЗ України №426 від 26.08.2005 р. (в діючій редакції) від заявника не вимагається проведення власних токсикологічних та фармакологічних випробувань, а надаються результати доклінічних досліджень референтного препарату, які викладені у відповідних розділах реєстраційного досьє.
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: in vitro	

in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	
4) канцерогенність:	Доклінічні дослідження не проводились
довгострокові дослідження	
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	
додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Доклінічні дослідження не проводились
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	Доклінічні дослідження не проводились
6) місцева переносимість	
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	Доклінічні дослідження не проводились
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



 (підпис)
 Зарєєво А. В.

 (П. І. Б.)