

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Адажио [®] , таблетки вкриті плівковою оболонкою, 2,5 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації (генеричний лікарський засіб)
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати Даний лікарський засіб розроблявся як генеричний лікарський засіб до референтного препарату Зипрекса [®] 5 мг, таблетки вкриті оболонкою виробництва «Eli Lilly», Nederland B.V.). Відповідно до статті 10.1 Директиви 2001/83 ЄС (з внесеними поправками) та Наказу МОЗ України від 23.07.2015 р. №460 (зі змінами) 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:	Доклінічні дослідження не проводились
1) первинна фармакодинаміка	Доклінічні дослідження не проводились
2) вторинна фармакодинаміка	Доклінічні дослідження не проводились
3) фармакологія безпеки	Доклінічні дослідження не проводились
4) фармакодинамічні взаємодії	Доклінічні дослідження не проводились
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Доклінічні дослідження не проводились
2) всмоктування	Доклінічні дослідження не проводились
3) розподіл	Доклінічні дослідження не проводились
4) метаболізм	Доклінічні дослідження не проводились
5) виведення	Доклінічні дослідження не проводились
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Доклінічні дослідження не проводились

7) інші фармакокінетичні дослідження	Доклінічні дослідження не проводились
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Доклінічні дослідження не проводились
2) токсичність у разі повторних введень	Доклінічні дослідження не проводились
3) генотоксичність: in vitro	Доклінічні дослідження не проводились
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Доклінічні дослідження не проводились
4) канцерогенність:	Доклінічні дослідження не проводились
довгострокові дослідження	Доклінічні дослідження не проводились
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Доклінічні дослідження не проводились
додаткові дослідження	Доклінічні дослідження не проводились
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Доклінічні дослідження не проводились
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Доклінічні дослідження не проводились
ембріотоксичність	Доклінічні дослідження не проводились
пренатальна і постнатальна токсичність	Доклінічні дослідження не проводились
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Доклінічні дослідження не проводились
6) місцева переносимість	Доклінічні дослідження не проводились
7) додаткові дослідження токсичності:	Доклінічні дослідження не проводились

антигенність (утворення антитіл)	Доклінічні дослідження не проводились
імунотоксичність	Доклінічні дослідження не проводились
дослідження механізмів дії	Доклінічні дослідження не проводились
лікарська залежність	Доклінічні дослідження не проводились
токсичність метаболітів	Доклінічні дослідження не проводились
токсичність домішок	Доклінічні дослідження не проводились
інше	Доклінічні дослідження не проводились
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Доклінічні дослідження не проводились

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

Смішевська Л.А.

(П. І. Б.)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Адажио [®] , таблетки вкриті плівковою оболонкою, 2,5 мг
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	АТ «Фармак»
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Зміни, що потребують нової реєстрації (генеричний лікарський засіб)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, порівняльне, рандомізоване, з двома послідовностями і двома періодами, перехресне клінічне випробування з оцінки біоеквівалентності досліджуваного препарату Адажио [®] , таблетки вкриті плівковою оболонкою, 5 мг (АТ «Фармак», Україна) та референтного препарату Зипрекса [®] , таблетки вкриті оболонкою, 5 мг, виробництва «Eli Lilly, Nederland B.V.», Нідерланди за участю здорових добровольців чоловічої та жіночої статі при одноразовому прийомі натще Код клінічного випробування: FK/ONZP/2019
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	З 22.10.2020 року по 30.11.2020 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 32 Фактична: 31
10. Мета та вторинні цілі	Оцінити біоеквівалентність досліджуваного препарату Адажио [®] , таблетки вкриті плівковою оболонкою, 5 мг (АТ «Фармак», Україна) та

клінічного випробування	<p>референтного препарату Зипрекса[®], таблетки вкриті оболонкою, 5 мг, виробництва «Eli Lilly, Nederland B.V», після одноразового прийому у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі натщесерце.</p> <p>Дослідити безпеку та переносимість Адажио[®], таблеток вкритих плівковою оболонкою, 5 мг (АТ «Фармак», Україна).</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Одноцентрове, відкрите, лабораторно-засліплене, рандомізоване, з двома послідовностями і двома періодами, розділеними періодом відмивання 21 день, перехресне клінічне випробування з оцінки біоеквівалентності з одноразовим прийомом досліджуваного препарату Адажио[®], таблетки вкриті плівковою оболонкою, 5 мг (АТ «Фармак», Україна) та референтного препарату Зипрекса[®], таблетки вкриті оболонкою, 5 мг, виробництва «Eli Lilly, Nederland B.V. за участю здорових добровольців чоловіків та жінок при прийомі натщесерце.</p> <p>Менше (5 мг) дозування було обрано з огляду на фармакотерапевтичну групу досліджуваного лікарського засобу (код АТС N05A H03) та етичні міркування для зменшення впливу досліджуваного лікарського засобу на здорових добровольців.</p>
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові чоловіки та невагітні жінки, жінки, що не годують груддю, віком ≥ 18 та ≤ 55 років (на день підписання інформованої згоди). Європеїдної раси. 2. Некурці або колишні курці (визначається як людина, яка кинула палити щонайменше за 6 місяців до першого прийому досліджуваного лікарського засобу). 3. Індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,5$ та ≤ 30 кг / м², включно, а маса тіла між 50 кг та 100 кг (на день скринінгу). 4. Суб'єкт, що доступний протягом всього дослідження і надав письмову інформовану згоду 5. Суб'єкти з задовільним станом здоров'я, що визначається за результатами анамнезу, фізикального обстеження, оцінки життєво важливих функцій (частота пульсу, систолічний та діастолічний артеріальний тиск, та температура тіла) та ЕКГ у 12 відведеннях. Незначні відхилення за межами референтних значень будуть прийняті, якщо на думку Дослідника вони не є клінічно значущими. 6. Усі результати лабораторного скринінгу в межах норми. Незначні відхилення за межами референтних значень будуть прийняті, якщо на думку Дослідника вони не є клінічно значущими. 7. Згода на застосування протизаплідних заходів протягом усього дослідження, як жінками, так і чоловіками.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Адажио[®], 5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва АТ «Фармак»</p> <p>1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить оланзапіну 5 мг</p> <p>Пероральне одноразове застосування в стані натще в кожен період дослідження.</p>
14. Препарат порівняння, доза,	<p>Зипрекса[®], 5 мг таблетки, вкриті оболонкою, виробництва «Eli Lilly, Nederland B.V.», Нідерланди</p>

спосіб застосування, сила дії	1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить оланзапіну 5 мг Пероральне одноразове застосування в стані натще в кожен період дослідження.
15. Супутня терапія	Супутня терапія була заборонена, за винятком гормональних контрацептивів у жінок.
16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність досліджуваного та референтного лікарських засобів оцінювалася шляхом порівняння основних фармакокінетичних параметрів оланзапіну, а саме: C_{max} та $AUC(0-72h)$. Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення логарифмічно перетворених середніх геометричних для C_{max} та $AUC(0-72h)$ знаходяться в межах 80.00%–125.00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Опитування добровольців щодо небажаних явищ, фізикальний огляд, оцінка показників ЕКГ у 12 відведеннях, показники життєво важливих функцій (систоличний та діастолічний тиск, пульс, температура), аналітичне дослідження аналізів крові та сечі.
18. Статистичні методи	ANOVA (дисперсійний аналіз), метод найменших квадратів для досліджуваного і референтного лікарських засобів, міжсуб'єктна варіабельність і потужність були обраховані для Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} та $AUC(0-72h)$. Для первинних фармакокінетичних параметрів були обраховані співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів для досліджуваного і референтного лікарських засобів і два односторонні критерія для 90% довірчого інтервалу. Вищезазначені статистичні аналізи проводились із застосуванням процедури SAS [®] GLM. Крім того, були проведені непараметричний тест Вількоксона та медіанні тести для ефекту прийому для t_{max} .
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці європеїдної раси обох статей (жінок – 15 осіб, чоловіків – 17 осіб), віком від 22 до 55 років.
20. Результати ефективності	Дослідження з оцінки біоеквівалентності препарату Адажіо [®] , таблетки вкриті плівковою оболонкою, 5 мг (АТ «Фармак», Україна) та референтного препарату Зипрекса [®] , таблетки вкриті оболонкою, 5 мг, виробництва «Eli Lilly, Nederland B.V.», Нідерланди показали, що після прийому натще досліджуваного та референтного препаратів межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх сукупностей значень C_{max} склали відповідно 95.29 – 104.99 та для $AUC(0-72h)$ – 98.28 – 102.50%. Отримані результати відповідають критерію біоеквівалентності 80.00 – 125.00% для C_{max} та $AUC(0-72h)$.
21. Результати безпеки	Під час дослідження у п'яти суб'єктів спостерігалось, в цілому, вісім небажаних явищ (7 НЯ легкого ступеню тяжкості та 1 НЯ помірного ступеню тяжкості). Чотири НЯ легкого ступеню тяжкості були пов'язані прийомом досліджуваним препаратом Адажіо [®] , таблетки вкриті

	<p>плівковою оболонкою, 5 мг. Три НЯ легкого ступеню тяжкості та одне НЯ помірного ступеню тяжкості були пов'язані з прийомом референтного лікарського засобу.</p> <p>Жодних серйозних побічних явищ не було зафіксовано.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Відповідно до результатів аналізу фармакокінетичних параметрів C_{max} та $AUC(0-72h)$ отриманих в клінічному випробуванні, та враховуючи порівнянню переносимість досліджуваного лікарського засобу, можна зробити висновок, що лікарський засіб Адажио[®], таблетки вкриті плівковою оболонкою, 5 мг (АТ «Фармак», Україна) при прийомі натще є біоеквівалентним референтному лікарському засобу Зипрекса[®], таблетки вкриті оболонкою, 5 мг, виробництва «Eli Lilly, Nederland B.V.», Нідерланди.</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

Літшевська Л. А.

(П. І. Б.)