

### Звіт про доклінічні дослідження

|   |  |     |   |    |                          |
|---|--|-----|---|----|--------------------------|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):  | <b>ЛОЗЕТА, таблетки<br/>по 0,5 мг, по 1 мг або по 2,5 мг</b>   |     |   |    |                          |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація  | Генеричний лікарський засіб згідно з пунктом 1 (підпунктом 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460. |     |   |    |                          |
| 2) проведені дослідження  | о  | так | ✓ | ні | якщо ні,<br>обґрунтувати |
| <p>Обґрунтування: 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 власні доклінічні дослідження не надаються.</p> |  |     |   |    |                          |
| 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:<br><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  | -  |
| Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення)  | <br><p>ТУРОВСЬКА МСМ.<br/>(П. І. Б.)</p> |

## Звіт про клінічне випробування

|   |  |     |                          |                          |
|---|--|-----|--------------------------|--------------------------|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення) | <b>ЛОЗЕТА,<br/>таблетки по 0,5 мг, по 1 мг або по 2,5 мг</b>   |     |                          |                          |
| 2. Заявник  | Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія   |     |                          |                          |
| 3. Виробник   | <i>Виробництво готової лікарської форми, первинна та вторинна упаковка, контроль серії, випуск серії:</i><br>Тархомінський Фармацевтичний Завод «Польфа» С.А., Польща  |     |                          |                          |
| 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  |     |                          |                          |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | Рандомізоване, відкрите, одноразова доза, дві послідовності, два періоди, перехресне, основне дослідження біоеквівалентності, у якому порівнювали Лоразепам, таблетки по 2,5 мг, з препаратом Tavor®, таблетки по 2,5 мг, у здорових добровольців чоловіків і жінок натщесерце.<br><br>01-LOR-BIO-19 |     |                          |                          |
| 6. Фаза клінічного випробування   | Фаза I (дослідження біоеквівалентності)  |     |                          |                          |
| 7. Період проведення клінічного випробування                                  | <i>Клінічна частина:</i><br>Період 1: 07 липня 2020 р. – 11 липня 2020 р.<br>Період 2: 17 липня 2020 р. – 21 липня 2020 р.<br><i>Біоаналітична частина:</i><br>з 23 липня 2020 р. по 03 серпня 2020 р.   |     |                          |                          |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування                               | Чехія  |     |                          |                          |
| 9. Кількість досліджуваних  | 26   |     |                          |                          |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування                             | Оцінка біоеквівалентності досліджуваного препарату порівняно з референтним у здорових добровольців натщесерце.<br>Вторинною ціллю була оцінка безпеки та переносимості лоразепаму здоровими добровольцями натщесерце.  |     |                          |                          |
| 11. Дизайн клінічного випробування  | Рандомізоване, відкрите, одноразова доза, з двома періодами і двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності.  |     |                          |                          |
| 12. Основні критерії включення  | 1. Здорові чоловіки та невагітні жінки та жінки, які не годують груддю, віком $\geq 18$ і $\leq 55$ років європейської раси.<br>2. Некурець або колишній курець (хто кинув   |     |                          |                          |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>палити принаймні за 6 місяців до першої дози).</p> <p>3. Індекс маси тіла при скринінгу <math>\geq 18,5</math> та <math>\leq 30</math> кг/м<sup>2</sup> включно (на день скринінгу).</p> <p>4. Суб'єкт доступний для всього дослідження та надав свою письмову інформовану згоду.</p> <p>5. Фізичне обстеження без суттєвих відхилень у день скринінгу.</p> <p>6. Показники життєдіяльності та ЕКГ без істотних відхилень на день скринінгу.</p> <p>7. Усі результати лабораторного скринінгу в межах норми або оцінені дослідником як незначущі.</p> <p>8. Згода на використання засобів контрацепції протягом усього дослідження як жінками, так і чоловіками.</p> <p>9. Чеське громадянство.</p> |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії           | Тестовий лікарський засіб (Т):<br>Лоразепам, таблетки по 2,5 мг<br>Перорально  |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії                | Референтний лікарський засіб (R):<br>Tavor®, таблетки по 2,5 мг<br>Перорально  |
| 15. Супутня терапія   | Не застосовувалася   |
| 16. Критерії оцінки ефективності  | Біоеквівалентність досліджуваного та референтного препаратів оцінювали на основі 90% довірчих інтервалів для ln-трансформованих $AUC_{(0-t)}$ і $C_{max}$ лоразепаму як основних параметрів натщесерце. Відповідно до протоколу дослідження використовувався стандартний прийнятний діапазон біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.   |
| 17. Критерії оцінки безпеки   | Безпеку оцінювали шляхом аналізу побічних реакцій.   |
| 18. Статистичні методи  | Дисперсійний аналіз проводили для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів: $AUC_{(0-t)}$ , $C_{max}$ і $AUC_{(0-\infty)}$ . Для ln-перетворених параметрів 90% довірчі інтервали були розраховані з використанням величин LSM. Довірчі інтервали були виражені у відсотках від LSM для референтного препарату. Статистичні аналізи проводили за допомогою процедури SAS® GLM. Крім того, було проведено непараметричний тест Вілкоксона та медіанний тест для $t_{max}$ .  |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | У дослідженні брали участь 26 здорових добровольців чоловічої та жіночої статі віком від 24 до 53 років; європеїдної раси.   |
| 20. Результати ефективності   | Результати підтвердили, що 90% довірчі інтервали   |

співвідношень T/R (тестового до референтного лікарського засобу) для середніх геометричних найменших квадратів для  $AUC_{(0-t)}$  і  $C_{max}$  лоразепаму були в прийнятному діапазоні біоеквівалентності 80,00 % – 125,00 %.

| Параметр                | Середнє геометричне найменших квадратів та його співвідношення |        |         | 90% Довірчий інтервал (%) |         |
|-------------------------|--|--------|---------|---------------------------|---------|
|                         | Test   | Ref.   | T/R (%) | нижній                    | верхній |
| $AUC_{(0-t)}$ (ng*h/mL) | 504.86   | 495,04 | 101,98  | 98,07                     | 106,06  |
| $C_{max}$ (ng/mL)       | 24.92  | 24,43  | 102,02  | 94,83                     | 109,75  |

21. Результати безпеки

Жоден суб'єкт не мав жодних побічних реакцій (ПР). Серйозних побічних реакцій (SAE) не було.

22. Висновок (заключення)

У даному дослідженні було продемонстровано біоеквівалентність між досліджуваним препаратом Лоразепам, таблетки по 2,5 мг (Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A.) та референтним препаратом Tavor®, таблетки по 2,5 мг (PFIZER PHARMA GmbH).

Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення)



Туровська М.М.  
(І.В.)