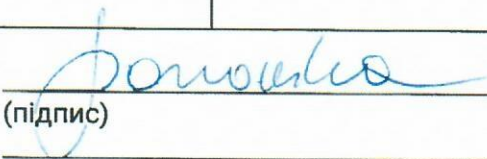


Додаток 29
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)
ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Золафрен Фаст, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 10, 20 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генерик
2) проведені дослідження	так X ні якщо ні, обґрунтувати Цей продукт є генеричним препаратом Зипрекса Велотаб, який доступний на європейському ринку. Посилання на доклінічні дані отримані з іноваційного лікарського засобу.
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:	
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)

(П. І. Б.)

Regulatory Affairs Specialist

Sylwia Sosnowska

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6
05-152 Czosnów

Додаток 30
до 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
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ

про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Золафрен Фаст, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 10, 20 мг
2. Заявник	АТ «Адамед фарма», Польща
3. Виробник	АТ «Адамед Фарма», Польща (виробництво «in bulk», первинне та вторинне пакування) АТ «Адамед Фарма», Польща (випуск серії та контроль)
4. Проведені дослідження:	Дослідження з біоеквівалентності проводилося
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генерик
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Randomized, Open-Label, Single Dose, Two-Period, Crossover Comparative Bioavailability Study comparing Zolafren-swift, 10 mg, Orodispersible Tablets to ZYPREXA VELOTAB 10 mg Orodispersible Tablets (Eli Lilly Nederland B.V.) in Healthy Male Volunteers Under Fasting Conditions. Clinical Study Report No. OLA-BIO-03-19, version final dated 27.12.2019
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 07.09. 2019 року по 01. 10. 2019 (клінічна частина) Дата завершення фармакокінетики (РК) та статистичного аналізу: 28.10.2019 Дата звіту: 27.12.2019
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 26 фактично: 26 (2-с припинили участь під час дослідження, враховано в РК та статистичному аналізі: 24)

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було визначити біоеквівалентність двох різних складів оланзапіну після одноразового перорального прийому натщесерце. Вторинною метою цього дослідження була оцінка безпеки та переносимості складів препарату, який тестували та референтного у здорових підзвітних
11. Дизайн клінічного випробування	Single center, randomized, single dose, open-label, laboratory-blinded, 2-period, 2-sequence, crossover study.
12. Основні критерії включення	Суб'єктами були чоловіки віком не менше 18 років, але не старше 45 років. Основні критерії включення були: - некурці або колишні курці - індекс маси тіла від 24,0 кг/м ² до 30,00 кг/м ² включно - мінімальна маса тіла 70 кг - клінічні лабораторні показники в межах заявленої лабораторією норми; якщо не в межах цього діапазону, - вони повинні були не мати клінічного значення - не мали клінічно значущих (КЗ) захворювань, записаних в історії хвороби, або доказів КС при фізичному огляді (включаючи життєво важливі ознаки та огляд слизової оболонки порожнини рота) та/або тест неврологічної функції та/або електрокардіограмі (ЕКГ)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Золафрен Фаст, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 10 мг перорально 10 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Зипрекса Велотаб, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 10 мг Перорально 10 мг

15. Супутня терапія	<p>Супутня терапія під час дослідження не була дозволена.</p> <p>Якщо ліки, відмінні від зазначених у протоколі (включаючи безрецептурні), використовувалися після першого прийому препарату або в будь-який час до закінчення дослідження, дослідник або представник та/або спонсор вирішували, чи дозволено суб'єкту залишатися в дослідженні залежно від застосовуваного препарату, часу прийому препарату тощо. Зазначали препарат та прийняту дозу.</p> <p>Один суб'єкт (4%) отримував супутнє лікування під час цього дослідження.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Суб'єкт 013 отримав ібупрофен 2019/09/10 з приводу помірної міалгії, яка виникла після введення референтного засобу в період 1. – Вплив застосування цього препарату було оцінено перед аналізом зразка, і вважалося, що він не впливає на оцінку фармакокінетики цього дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика:</p> <p>Статистичний висновок про оланзапін був заснований на підході біоеквівалентності з використанням таких стандартів:</p> <p>Відношення середніх геометричних найменших квадратів (LSmeans) з відповідним 90% довірчим інтервалом (CI), розрахованим за експоненцією різниці між тестовим і еталонним продуктом для ln-перетворених параметрів C_{max} і AUC₀₋₇₂, мали бути всі в межах від 80,00 до 125,00% біоеквівалентності.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека:</p> <p>Безпека оцінювалася шляхом оцінки побічних явищ (ПЯ), стандартних лабораторних оцінок, життєво важливих ознак та неврологічні функціональні тести.</p>
18. Статистичні методи	<p>Математична модель та статистичні методи фармакокінетичних параметрів</p> <p>Основні параметри поглинання та розподілення були розраховані з використанням некомпартментного підходу. Для оцінки площі під кривою використовувалося правило трапеції</p>

	<p>Параметрами ФК цього дослідження були C_{max}, T_{max} та AUC₀₋₇₂. Статистичний аналіз базувався на моделі параметричного дисперсійного аналізу (ANOVA) параметрів ФК; двосторонній 90% СІ відношення середніх геометричних для C_{max} і AUC₀₋₇₂ був заснований на ln-перетворених даних; T_{max} було засновано на непараметричному підході.</p> <p>Модель ANOVA Фіксовані фактори: послідовність, період, лікування, предмет (вкладені в послідовність)</p>																																																	
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Описова статистика була використана для узагальнення АЕс, результатів безпеки та демографічних змінних (вік, зріст, вага та індекс маси тіла).</p>																																																	
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетичні результати: Одноцентрове, рандомізоване, однодозове, лабораторне сліпе, 2-періодне, 2-послідовне, перехресне порівняльне дослідження біодоступності було проведено натщесерце на 26 здорових чоловіках. Швидкість і ступінь всмоктування оланзапіну виміряли та порівнювали після одноразової дози (1 x 10 мг) препарату, який тестувався та референтного складу . Біодоступність двох препаратів оланзапіну була еквівалентною натщесерце. Результати вимірювань на основі 24 суб'єктів представлені в зведених таблицях нижче:</p> <p style="text-align: center;">Pharmacokinetic Parameters Olanzapine</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PARAMETER</th> <th colspan="2">TEST (n=24)^a</th> <th colspan="2">REFERENCE (n=24)^b</th> </tr> <tr> <th>MEAN</th> <th>C.V. (%)</th> <th>MEAN</th> <th>C.V. (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>11.744</td> <td>(21.6)</td> <td>12.124</td> <td>(21.1)</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (hours)^c</td> <td>5.75</td> <td>(3.00-10.00)</td> <td>4.52</td> <td>(2.00-10.02)</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₇₂ (ng h/mL)</td> <td>362.80*</td> <td>(14.2)</td> <td>362.87^b</td> <td>(13.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a All values and ranges are presented. ^b n=23 for AUC₀₋₇₂.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PARAMETER</th> <th rowspan="2">INTRA-SUBJECT C.V. (%)</th> <th colspan="2">GEOMETRIC LS MEANS^a</th> <th rowspan="2">RATIO (%)</th> <th colspan="2">90% CONFIDENCE LIMITS (%)</th> </tr> <tr> <th>TEST (n=24)^b</th> <th>REFERENCE (n=24)^b</th> <th>LOWER</th> <th>UPPER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>8.7</td> <td>11.489</td> <td>11.874</td> <td>96.76</td> <td>92.69</td> <td>101.00</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₇₂</td> <td>4.4</td> <td>359.942</td> <td>350.074</td> <td>99.96</td> <td>97.76</td> <td>102.21</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a units are ng mL for C_{max} and ng h mL for AUC₀₋₇₂. ^b n=23 for AUC₀₋₇₂.</p>	PARAMETER	TEST (n=24) ^a		REFERENCE (n=24) ^b		MEAN	C.V. (%)	MEAN	C.V. (%)	C _{max} (ng/mL)	11.744	(21.6)	12.124	(21.1)	T _{max} (hours) ^c	5.75	(3.00-10.00)	4.52	(2.00-10.02)	AUC ₀₋₇₂ (ng h/mL)	362.80*	(14.2)	362.87 ^b	(13.9)	PARAMETER	INTRA-SUBJECT C.V. (%)	GEOMETRIC LS MEANS ^a		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)		TEST (n=24) ^b	REFERENCE (n=24) ^b	LOWER	UPPER	C _{max}	8.7	11.489	11.874	96.76	92.69	101.00	AUC ₀₋₇₂	4.4	359.942	350.074	99.96	97.76	102.21
PARAMETER	TEST (n=24) ^a		REFERENCE (n=24) ^b																																															
	MEAN	C.V. (%)	MEAN	C.V. (%)																																														
C _{max} (ng/mL)	11.744	(21.6)	12.124	(21.1)																																														
T _{max} (hours) ^c	5.75	(3.00-10.00)	4.52	(2.00-10.02)																																														
AUC ₀₋₇₂ (ng h/mL)	362.80*	(14.2)	362.87 ^b	(13.9)																																														
PARAMETER	INTRA-SUBJECT C.V. (%)	GEOMETRIC LS MEANS ^a		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)																																													
		TEST (n=24) ^b	REFERENCE (n=24) ^b		LOWER	UPPER																																												
C _{max}	8.7	11.489	11.874	96.76	92.69	101.00																																												
AUC ₀₋₇₂	4.4	359.942	350.074	99.96	97.76	102.21																																												
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>- Загалом у цьому дослідженні було рандомізовано 26 суб'єктів, з яких 25 суб'єктів (96%) отримали тест (Золафрен-Фаст), а 25 суб'єктів (96%) – референтний (Зипрекса Велотаб)</p>																																																	

	<p>- У дослідженні не було смертей або серйозних побічних явищ. Крім того, жоден суб'єкт не був вилучений дослідником у зв'язку з небажаною подією, що виникла при лікуванні (ТЕАЕ) (з міркувань безпеки).</p> <p>- Захворюваність ТЕАЕ була однаковою для суб'єктів, які отримували дозу препарату, який тестувався та референтного (по 100%). Також повідомлялося про ТЕАЕ, пов'язаних з ліками, з однаковою частотою для суб'єктів, які отримували дози препарату, який тестувався та референтного (по 100%).</p> <p>- Усі 26 суб'єктів (100%), які брали участь у цьому дослідженні, зазнали 78 ТЕАЕ. З цих ТЕАЕ 34 виникли після введення препарату, який тестувався, а 44 виникли після введення референтного. Усі ТЕАЕ, які виникли під час дослідження, вважалися ймовірно і, можливо, пов'язаними з ліками (48/78; 62% та 30/78; 39% відповідно). Більшість ТЕАЕ (76/78; 97%), які виникли під час дослідження, були вирішені в кінці дослідження. Суб'єкти 011 і 016, які відчували збільшення аланіна амінотрансфераза (АЛТ) після дослідження мала невідомий результат. Суб'єкти були втрачені для подальшого спостереження.</p> <p>- У цьому дослідженні найчастіше спостерігалася сонливість, про яку повідомляли всі 25 суб'єктів, які проходили або препарат, який тестувався, або референтний. Інші ТЕАЕ рідше відчували запаморочення, про які повідомляли 3 суб'єкти (12%) після введення референтного; нудота, про яку повідомив 1 суб'єкт (4%) після введення препарат, який тестувався та 2 суб'єкти (8%) після введення референтного матеріалу; блідість і сухість у роті, про які повідомляли 2 суб'єкти (по 8%) після введення референтного; підвищення АЛТ, про яке повідомляли 2 суб'єкти (8%) після введення препарату, який тестувався; і втома, про яку повідомив 1 суб'єкт (4%) за лікування. Решта ТЕАЕ відчували не більше ніж 1 суб'єкт (4%) на групу лікування.</p> <p>- ТЕАЕ, які виникли під час дослідження, вважалися легкими (60/78; 77%) та помірними (18/78; 23%) за інтенсивністю. Під час дослідження жоден з суб'єктів не відчував важкого ТЕАЕ.</p>
--	---

	- Загалом, клінічні лабораторні показники у суб'єктів були незначно вищі або нижчі, ніж їх референтні діапазони
22. Висновок (заключення)	<p>Наведені результати показують, що всі критерії, використані для оцінки біоеквівалентності між тестовим та референтним складом, були виконані. Співвідношення «тест до еталонного» геометричних середніх LS і відповідні 90% ДІ для C_{max} і AUC₀₋₇₂ були в межах допустимого діапазону від 80,00 до 125,00%.</p> <p>Тому склад, тестового препарату (Золафрен-Фаст, 10 мг, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, виробництва Adamed Pharma S.A., Польща) вважається біоеквівалентним складу референтного препарату (таблетки ZYPREXA VELOTAB 10 мг, що диспергуються в ротовій порожнині, виробництва Lilly S.A., Іспанія) натщесерце. Загалом, випробувані препарати були загалом безпечними та добре переносилися суб'єктами, включеними до цього дослідження.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


Regulatory Affairs Specialist
(підпис)

Sylwia Sosnowska
(П. І. Б.)

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6
05-152 Czosnów