

## ЗВІТ

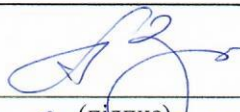
### про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Амбіт <sup>®</sup> , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг (Кеторолаку трометамол)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати Амбіт <sup>®</sup> , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг, виробництва АТ «Фармак», Україна, розроблявся як генеричний лікарський засіб до референтного препарату ТОРА-ДОЛ <sup>®</sup> , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг, виробництва «Рекордаті Індустрія Кіміка е Фармасьютіка с.п.а.» Італія.  Відповідно до статті 10.1 Директиви 2001/83 ЄС (з внесеними поправками) та Наказу МОЗ України №426 від 26.08.2005 (діюча редакція) 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	Доклінічні дослідження не проводились
2) вторинна фармакодинаміка	
3) фармакологія безпеки	
4) фармакодинамічні взаємодії	
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Доклінічні дослідження не проводились
2) всмоктування	
3) розподіл	
4) метаболізм	
5) виведення	

6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Доклінічні дослідження не проводились
7) інші фармакокінетичні дослідження	
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Доклінічні дослідження не проводились
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:	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	
6) місцева переносимість	Доклінічні дослідження не проводились

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

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
Зарестова А.В.  
\_\_\_\_\_  
(П. І. Б.)

## ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Амбіт <sup>®</sup> , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг (Кеторолаку трометамол)
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	АТ «Фармак», Україна
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	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, порівняльне, рандомізоване, з двома послідовностями, двома періодами, перехресне дослідження біоеквівалентності досліджуваного препарату Кеторолаку трометамол, 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (АТ «Фармак», Україна), та ТОРА-ДОЛ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг, власник реєстраційного свідоцтва: Рекордаті Індустрія Кіміка е Фармасьютіка С.п.А.- в'я М. Цівіталі», 1-20148, Мілан, Італія, за участю здорових добровольців при одноразовому прийомі натщесерце  Код клінічного випробування: FK/KTTM/21
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	3 31.07. 2021 по 10.08.2021 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Йорданія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 28 Фактична: 28

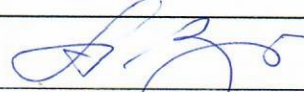
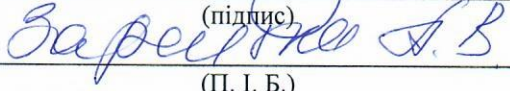
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити біоеквівалентність досліджуваного препарату Кеторолаку трометамол по відношенню до референтного препарату ТОРА-ДОЛ при пероральному застосуванні.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, порівняльне, рандомізоване, з двома послідовностями, двома періодами, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової дози з періодом відмивання 4 добу у 28 здорових добровольців в стані натщесерце.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Здорові чоловіки та жінки європеїдної раси.</li> <li>2. Якщо учасниця-жінка репродуктивного віку, вона повинна використовувати високоефективний метод контрацепції, принаймні за 4 тижні до першого введення досліджуваного лікарського засобу і до останнього візиту дослідження. Високоефективними методами контрацепції є гормональні контрацептиви, внутрішньоматкові спіралі (ВМС), статеве утримання або стосунки з партнером, який переніс вазектомію, (якщо він єдиний статевий партнер жінки і успішність вазектомії медично підтверджена). Для суб'єктів, які використовують гормональний метод контрацепції, бар'єрний метод контрацепції слід поєднувати з гормональною контрацепцією. Для учасників-чоловіків, які мають активне статеве життя, вазектомія або застосування бар'єрних методів контрацепції мають бути підтверджені.</li> <li>3. Вік 18-50 років для суб'єктів чоловічої статі та 25- 50 років для суб'єктів жіночої статі (на день підписання інформованої згоди).</li> <li>4. Суб'єкти з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м<sup>2</sup> включно (мінімальна вага для чоловіків – 50 кг, а для жінок -45 кг).</li> <li>5. Суб'єкт, який доступний протягом усього періоду дослідження та надав письмову інформовану згоду.</li> <li>6. Задовільні дані медичного огляду без клінічно значущих відхилень, що визначається на основі фізикального огляду лікарем.</li> <li>7. Стан кардіоваскулярної, цереброваскулярної, респираторної та гастроінтестинальної систем в межах норми.</li> <li>8. Показники життєво важливих функцій в межах норми або відхилення оцінені як клінічно незначущі.</li> <li>9. Суб'єкти, які не палять або ті, що припинили палити, принаймні за 6 місяців до скринінгового візиту, що підтверджено відсутністю котиніну в сечі.</li> <li>10. ЕКГ в межах норми.</li> <li>11. Результати тестів функції печінки та нирок в межах норми.</li> <li>12. Результати усіх лабораторних тестів на скринінгу в межах норми або відхилення оцінені як клінічно незначущі.</li> </ol>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Кеторолаку трометамол, 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробник АТ «Фармак», Україна</p> <p>Кеторолаку трометамол</p> <p>10 мг</p> <p>Перорально 1 таблетка із 240 мл води в положенні сидячи.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб	ТОРА-ДОЛ, 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, власник реєстраційного свідоцтва Рекордаті Індустрія Кіміка е Фармасьютіка С.п.А.- віа М. Цівіталі», 1-20148, Мілан, Італія,

застосування, сила дії	<p>Кеторолаку трометамол</p> <p>10 мг</p> <p>Перорально 1 таблетка із 240 мл води в положенні сидячи.</p>					
15. Супутня терапія	<p>Не дозволялося приймати будь-які ліки (за винятком контрацептивів). Ці обмеження застосовувались протягом всього дослідження.</p>					
16. Критерії оцінки ефективності	<p>На основі вимірювань R- та S-енантіомерів кеторолаку у плазмі визначали наступні фармакокінетичні параметри: <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{(0-last)}</math>, <math>AUC_{(0-inf)}</math>, <math>\lambda_z</math>, <math>T_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math> та остаточної площа (%).</p> <p>Співвідношення <math>C_{max}</math>: 90% довірчий інтервал для цього показника повинен знаходитися в межах допустимого діапазону 80,00% - 125,00% для R, S-енантіомерів кеторолаку.</p> <p>Коефіцієнт <math>AUC_{(0-last)}</math>: 90% довірчий інтервал для цього показника повинен знаходитися в межах допустимого діапазону 80,00% - 125,00% для R, S-енантіомерів кеторолаку.</p>					
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Небажані явища, лабораторні дослідження, об'єктивний огляд, вимірювання ЕКГ дослідження життєво важливих функцій.</p>					
18. Статистичні методи	<p>ANOVA (дисперсійний аналіз) і 90% довірчий інтервал для Ln-трансформованих даних <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{(0\rightarrow last)}</math>, <math>AUC_{(0\rightarrow inf)}</math> для R, S-енантіомерів кеторолаку.</p>					
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>В групи були включені добровольці віком від 19 до 48 років. Середній вік добровольців склав 26±9 років. Серед включених в дослідження добровольців було 20 чоловіків та 8 жінок.</p>					
20. Результати ефективності	<b>Резюме результатів дослідження для R-кеторолаку</b>					
	<b>Резюме результатів ефективності</b>	<b>Параметр (од. виміру)</b>	<b>Тестовий препарат Кеторолак трометамол</b>		<b>Препарат порівняння ТОРА-ДОЛ</b>	
	<b>Як геометричні середні (діапазон) для <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-last}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math></b>	<b><math>C_{max}</math> (нг/мл)</b>	501.295		445.829	
			297.198	886.578	167.551	762.435
		<b><math>AUC_{0-last}</math> (нг*г/мл)</b>	2385.803		2330.994	
			1214.363	4146.863	1122.061	4183.081
	<b><math>AUC_{0-inf}</math> (нг*г/мл)</b>	2540.177		2478.378		
		1337.656	4680.00	1177.369	5104.734	
	<b>Як медіани (діапазон) для <math>T_{max}</math> та <math>t_{1/2}</math></b>	<b><math>T_{max}</math> (год)</b>	1.00		1.33	
			0.50	4.00	0.50	4.00
		<b><math>t_{1/2}</math>(год)</b>	6.05		5.90	
	2.52		10.80	2.54	11.40	
<b>Резюме результатів</b>	<b>Параметр</b>	<b>Спів-відноше</b>	<b>Нижня межа, %</b>	<b>Верхня межа,</b>	<b>CV, %</b>	

	біоеквівалентності		ння геометричних середніх , %		%					
		AUC <sub>0-last</sub>	102.35	97.69	107.23	10.25				
		C <sub>max</sub>	112.44	102.16	123.74	21.26				
<b>Резюме результатів дослідження для S-кеторолаку</b>										
	Резюме результатів ефективності	Параметр (од. виміру)	Тестовий препарат Кеторолак триметамол		Препарат порівняння ТОРА-ДОЛ					
	Як геометричні середні (діапазон) для C <sub>max</sub> та AUC <sub>0-last</sub> та AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub> (нг/мл)	245.281		221.258					
			134.633	437.923	79.975	671.269				
	AUC <sub>0-last</sub> (нг*г/мл)	740.675		724.395						
		339.323	1714.771	347.585	1547.271					
	AUC <sub>0-inf</sub> (нг*г/мл)	767.707		749.681						
		346.159	1793.487	360.723	1601.899					
Як медіани (діапазон) для T <sub>max</sub> та t <sub>1/2</sub>	T <sub>max</sub> (год)	1.00		1.33						
		0.50	4.00	0.50	3.00					
	t <sub>1/2</sub> (год)	3.90		4.00						
		1.18	14.31	1.23	9.12					
Резюме результатів біоеквівалентності	Параметр	Співвідношення геометричних середніх, %	Нижня межа, %	Верхня межа, %	CV, %					
						AUC <sub>0-last</sub>	102.24	96.39	108.45	12.99
						C <sub>max</sub>	110.85	98.75	124.44	25.77
21. Результати безпеки	Під час дослідження спостерігалися наступні побічні реакції: підвищений рівень сечовини, головний біль, підвищений рівень еритроцитів у сечі, гематурія, знижений рівень калію, знижений рівень еритроцитів, знижений рівень гемоглобіну, знижений гематокрит та знижений рівень тромбоцитів. Жодних серйозних побічних реакцій не було.									
22. Висновок (заключення)	Статистичний аналіз фармакокінетичних даних підтвердив біоеквівалентність досліджуваного препарату Кеторолак триметамол, 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, (АТ «Фармак», Україна) та ТОРА-ДОЛ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг, власник									

	<p>реєстраційного свідоцтва Рекордати Індустрія Кіміка е Фармасьютіка С.п.А. - в'я М. Цівіталі, 1-20148, Мілан, Італія.</p> <p>При пероральному одноразовому застосуванні Кеторолаку трометамолу із 240 мл води в положенні сидячи в двох періодах дослідження, обидва препарати продемонстрували гарну переносимість.</p>
--	--

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
  
\_\_\_\_\_  
(П. І. Б.)