

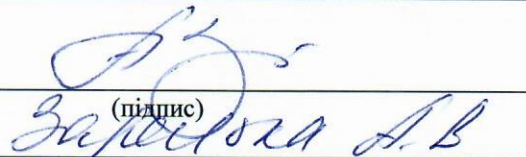
ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Бліс®, таблетки по 10 мг <i>(рупатадін)</i>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Даний лікарський засіб розроблявся як генеричний лікарський засіб до референтного препарату Rinialer® 10 мг, таблетки, виробництва «J. Uriach And Cia., S.A.» Іспанія.</p> <p>Відповідно до статті 10.1 Директиви 2001/83 ЄС (з внесеними поправками) та Наказу МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426 (чинна редакція) від заявника не вимагається проведення власних токсикологічних та фармакологічних випробувань, а надаються результати доклінічних досліджень референтного препарату, які викладені у відповідних розділах реєстраційного дос'є.</p>
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)	

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	
3) генотоксичність: in vitro	
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	
додаткові дослідження	Доклінічні дослідження не проводились
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	Доклінічні дослідження не проводились
6) місцева переносимість	
7) додаткові дослідження токсичності:	Доклінічні дослідження не проводились

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)
Зарьська А.В.
(П. І. Б.)


ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Бліс® , таблетки по 10 мг (<i>рупатадин</i>)
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	Лабораторіос Нормон С.А., Іспанія (Виробництво, первинне пакування, вторинне пакування, контроль серії/ якості, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" 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 клінічне дослідження біоеквівалентності двох формуляцій таблеток рупатадину по 10 мг після введення одноразової дози здоровим добровольцям в умовах натще в перехресному реплікативному дизайні Код протоколу: N-RUP-15-217 EUDRA-CT: 2015-005496-24
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 27.05.2016 р. по 12.07.2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 24 фактична: 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: оцінити відносну біодоступність досліджуваної формуляції порівняно з комерційною та продемонструвати їх біоеквівалентність відповідно до критеріїв регуляторних органів. Вторинні цілі: Оцінити переносимість двох складів.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване клінічне дослідження I фази одноразової пероральної дози, відкрите, перехресне, повторне, 4-періодне з 4 послідовностями, реплікаційне, з періодом відмивання 7 діб.

12. Основні критерії включення	<p>1. Суб'єкти чоловічої та жіночої статі, які після отримання інформації про дизайн, цілі проекту, можливі ризики, які можуть виникнути з цього, і той факт, що вони можуть відмовитися від співпраці в будь-який час, дають письмову згоду на участь у дослідженні.</p> <p>2. Вік від 18 до 55 років.</p> <p>3. Суб'єкти, вільні від органічних або психічних станів.</p> <p>4. Медична документація та медичне обстеження в нормі.</p> <p>5. Відсутність клінічно значущих відхилень у гематології, біохімії, серології (Ag HBs, антитіла до ГС, антитіла до ВІЛ) і аналізах сечі.</p> <p>6. Життєві показники та електрокардіограма нормальні.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Рупатадин, таблетки, 10 мг, виробництва Laboratorios Normon, S. A. (Іспанія)</p> <p>Перорально</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Rinialer[®], таблетки, 10 мг, виробництва J. Uriach And Cia., S.A. (Іспанія)</p> <p>Перорально</p>
15. Супутня терапія	<p>Суб'єкти не повинні приймати жодних супутніх ліків під час дослідження, за винятком симптоматичного лікування препаратами, які не взаємодіють з рупатадином, такими як ацетамінофен, якщо суб'єкт відчував біль. Жінкам було дозволено приймати контрацептиви.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Основні параметри</p> <p>AUC_{0-t} (пг/мл*год) – площа під кривою концентрація-час від часу введення дози до останнього спостереження, розрахована за правилом трапеції.</p> <p>C_{max} (пг/мл) – максимальна концентрація.</p> <p>Вторинні параметри</p> <p>$AUC_{0-\infty}$ (пг/мл*год) – площа під кривою залежності часу від концентрації рупатадину від 0 до нескінченності, розрахована згідно з лінійним правилом трапеції.</p> <p>T_{max} (год) – час до досягнення максимальної концентрації рупатадину в плазмі.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Анкета небажаних явищ, електрокардіограма у 12 відведеннях, показники життєдіяльності (систоличний і діастолічний артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і підпахвинна температура) та аналіз крові та сечі.</p>

18. Статистичні методи	Фармакокінетичні дані двох продуктів рупатадину були проаналізовані, використовуючи дисперсійний аналіз (ANOVA) логарифмічно трансформованих кінетичних параметрів AUC і C_{max} і застосування 90% довірчих інтервалів. Цей дисперсійний аналіз враховував 4 фактори: послідовність, суб'єкт (послідовність), період і рецептура відповідно до методу А (PROC GLM). Згідно з критеріями FDA та ЕМА, дві форми були класифіковані як біоеквівалентні, якщо стандартні 90% довірчі інтервали фармакокінетичних параметрів (AUC_{0-t} і C_{max}) з логарифмічним перетворенням знаходяться в діапазоні 80,00-125,00.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	24 суб'єкта дослідження чоловічої та жіночої статі (12 і 12 відповідно), переважно європеїдної раси (один з суб'єктів – латиноамериканець), віком від 20 до 49 років.
20. Результати ефективності	Значення основних та додаткових фармакокінетичних параметрів досліджуваного лікарського засобу та референтного препарату відповідають критерію біоеквівалентності: AUC_{0-t} 96,53–112,41, C_{max} 98,91–122,35.
21. Результати безпеки	Не було виявлено жодних серйозних небажаних явищ або значних аналітичних змін, пов'язаних з будь-якою з двох досліджуваних фармацевтичних форм. Обидва склади демонструють подібний профіль безпеки та толерантності.
22. Висновок (заклучення)	Ґрунтуючись на результатах аналізу фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} , отриманих в дослідженні біоеквівалентності, та враховуючи порівнянну переносимість досліджуваного лікарського засобу, можна зробити заклучення, що лікарський засіб Рупатадин таблетки по 10 мг є біоеквівалентним Rinialer® 10 мг при одноразовому пероральному прийомі натщесерце.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (підпис)
 Зарецька А.В.

 (П. І. Б.)