

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):	Десеїз®
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 <i>Justification:</i> Це генеричний лікарський засіб. 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 доклінічні дослідження не вимагаються.
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: <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	—

Директор з регуляторних питань



Торгун О.П.

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)	Десейз®
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
3. Виробник	Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A., Greece / Ронтіс Хеллас Медікал енд Фармасьютікал Продактс С.А., Греція
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 перехресне дослідження біоеквівалентності трьох досліджуваних лікарських засобів, а саме Леветирацетам, таблетки по 1000 мг, і Кеппра (референт) після одноразового прийому в дозі 1000 мг у здорових добровольців натще. Номер протоколу: 80151, поправка II.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: з 06.01.2009 по 21.01.2009
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Клінічну і статистичну частини проведено в Канаді, аналітичну — в Іспанії

9. Кількість досліджуваних	запланована: 18 фактична: включені й рандомізовані — 18, завершили дослідження — 18
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета — порівняти швидкість та ступінь всмоктування лікарського засобу Леветирацетам (Десейз®) з двома різними референтними лікарськими засобами леветирацетаму — Кеппра, UCB Pharma SA, Бельгія (референт-1) та Кеппра, UCB Pharma (підрозділ UCB Australia Pty Ltd), Австралія (референт-2). Всі лікарські засоби приймали натще по одній таблетці дозою 1000 мг. Вторинна мета — оцінити безпеку цих трьох лікарських форм.
11. Дизайн клінічного випробування	Проведено одноцентрове рандомізоване відкрите перехресне дослідження біоеквівалентності трьох досліджуваних лікарських засобів, які приймали натще. У кожному періоді дослідження натще приймали по 1 таблетці леветирацетаму дозою 1000 мг. Фази прийому лікарських засобів було відокремлено 7-денними періодами відмивання.
12. Основні критерії включення	Добровольці мали бути здоровими особами чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 55 років включно з індексом маси тіла (ІМТ) від 19,0 до 30,0 кг/м ² включно, які не курили або курили незначно та були здатні надати інформовану згоду на участь.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тестовий лікарський засіб (А): Леветирацетам (Десейз®), таблетки, вкриті оболонкою, по 1000 мг МНН: леветирацетам <i>Спосіб застосування:</i> кожний доброволець приймав одноразово одну таблетку, вкриту оболонкою, всередину дозою 1000 мг відповідно до схеми рандомізації.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб (В): Кеппра®, таблетки, вкриті оболонкою, по 1000 мг (власник реєстраційного посвідчення — UCB Pharma SA, Бельгія). Референтний лікарський засіб (С): Кеппра®, таблетки, вкриті оболонкою, по 1000 мг (UCB Pharma [підрозділ UCB Australia Pty Ltd], Австралія). МНН: леветирацетам <i>Спосіб застосування:</i> кожний доброволець приймав одноразово одну таблетку, вкриту оболонкою, всередину дозою 1000 мг відповідно до схеми рандомізації.
15. Супутня терапія	Впродовж дослідження не було випадків застосування недозволеної протоколом супутньої терапії.

16. Критерії оцінки ефективності	<p>90% довірчі інтервали для співвідношень (A/B, A/C) геометричних середніх значень найменших квадратів за результатами дисперсійного аналізу (ANOVA) логарифмічно перетворених AUC_{0-t} та C_{max} повинні бути в межах від 80,00% до 125,00%.</p> <p>Скорочення: AUC_{0-t} — площа під кривою «концентрація–час» від часу нуль до часу останньої ненульової концентрації; C_{max} — максимальна зареєстрована концентрація.</p>																												
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища, основні фізіологічні показники, електрокардіографія й стандартні лабораторні аналізи.																												
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз зокрема включав наступні процедури:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANOVA проведено для логарифмічно перетворених показників AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max}; • співвідношення середніх значень найменших квадратів (A/B та A/C) й 90% геометричні довірчі інтервали розраховано для логарифмічно перетворених показників AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max}. <p>Програмне забезпечення: Microsoft® Word 2003, Microsoft® Excel 2003, SAS® (версії 8.2 для Windows) та Bioequiv (версії 3.50) було використано для обчислення фармакокінетичних показників, проведення статистичного аналізу, а також створення звітних таблиць та рисунків за результатами даного дослідження.</p> <p>Скорочення: AUC_{0-inf} — площа під кривою «концентрація–час» від часу нуль до нескінченності (з екстраполяцією); AUC_{0-t} — площа під кривою «концентрація–час» від часу нуль до часу останньої ненульової концентрації; C_{max} — максимальна зареєстрована концентрація.</p>																												
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	У дослідженні було включено та рандомізовано загалом 18 (11 чоловіків та 7 жінок) добровольців. Медіана віку дорівнювала 45 років (розмах: 28–55), а медіана ІМТ — 26,3 кг/м ² (розмах: 20,8–29,1 кг/м ²). 14 добровольців були європеїдної (включаючи 2 латиноамериканців) та 4 негроїдної раси.																												
20. Результати оцінки ефективності	<p>Всі 18 добровольців завершили участь у дослідженні згідно протоколу та були включені до аналізу біоеквівалентності. Результати оцінки біоеквівалентності для первинних фармакокінетичних показників наведено у таблиці нижче.</p> <table border="1" data-bbox="627 1798 1506 2089"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th rowspan="2">Порівнювані групи</th> <th rowspan="2">Співвідношення середніх найменших квадратів¹ (%)</th> <th colspan="2">90% геометричний ДІ²</th> </tr> <tr> <th>Нижня межа (%)</th> <th>Верхня межа (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">AUC_{0-t}</td> <td>A у порівнянні з B</td> <td>98,74</td> <td>97,27</td> <td>100,23</td> </tr> <tr> <td>A у порівнянні з C</td> <td>98,27</td> <td>96,80</td> <td>99,75</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AUC_{0-inf}</td> <td>A у порівнянні з B</td> <td>98,85</td> <td>97,33</td> <td>100,39</td> </tr> <tr> <td>A у порівнянні з C</td> <td>98,40</td> <td>96,88</td> <td>99,94</td> </tr> </tbody> </table>				Параметри	Порівнювані групи	Співвідношення середніх найменших квадратів ¹ (%)	90% геометричний ДІ ²		Нижня межа (%)	Верхня межа (%)	AUC_{0-t}	A у порівнянні з B	98,74	97,27	100,23	A у порівнянні з C	98,27	96,80	99,75	AUC_{0-inf}	A у порівнянні з B	98,85	97,33	100,39	A у порівнянні з C	98,40	96,88	99,94
Параметри	Порівнювані групи	Співвідношення середніх найменших квадратів ¹ (%)	90% геометричний ДІ ²																										
			Нижня межа (%)	Верхня межа (%)																									
AUC_{0-t}	A у порівнянні з B	98,74	97,27	100,23																									
	A у порівнянні з C	98,27	96,80	99,75																									
AUC_{0-inf}	A у порівнянні з B	98,85	97,33	100,39																									
	A у порівнянні з C	98,40	96,88	99,94																									

	C_{max}	А у порівнянні з В А у порівнянні з С	93,02 92,65	83,88 83,55	103,16 102,74
	<p>¹Розраховано за допомогою середніх найменших квадратів (для логарифмічно перетворених даних).</p> <p>²90% геометричні довірчі інтервали використано для логарифмічно перетворених даних.</p> <p>А — тестовий лікарський засіб (Десейз[®]); В — референтний лікарський засіб 1 (Кеппра[®]); С — референтний лікарський засіб 2 (Кеппра[®]). Інші скорочення див. в п. 18.</p> <p>Не виявлено статистично значущих відмінностей між групами за результатами ANOVA для логарифмічно перетворених показників AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max}.</p> <p>У дослідженні було задоволено критерій біоеквівалентності, оскільки верхня та нижня межі усіх 90% геометричних довірчих інтервалів були в межах прийнятності.</p>				
21. Результати оцінки безпеки	<p>Частота побічних явищ, які виникли після прийому досліджуваного лікарського засобу (ПЯ), була подібною для всіх трьох досліджуваних лікарських засобів. Всі ці ПЯ були легкими або середньої тяжкості. Впродовж дослідження не спостерігалось серйозних або значущих побічних явищ. При завершенні клінічної частини дослідження було підтверджено відсутність значущих змін стану здоров'я добровольців за результатами лабораторних обстежень, проведених усім добровольцям, які завершили процедури наприкінці дослідження.</p>				
22. Висновок (заключення)	<p>Тестовий лікарський засіб Леветирацетам (Десейз[®], препарат А) біоеквівалентний обом референтним лікарським засобам Кеппра (препарати В і С) після одноразового прийому в дозі 1000 мг натще.</p> <p>Всі лікарські засоби переносилися добре, і не спостерігалось значних побічних ефектів та значущих відмінностей профілів безпеки, особливо щодо кількості й типів побічних явищ.</p>				

Директор з регуляторних питань



Торгун О.П.