

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):	Ельптан
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб (генерик)
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати <i>Обґрунтування:</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 (із змінами, чинна редакція) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС доклінічні дослідження не вимагаються.
2. Фармакологія:	НЗ
1) первинна фармакодинаміка	НЗ
2) вторинна фармакодинаміка	НЗ
3) фармакологія безпеки	НЗ
4) фармакодинамічні взаємодії	НЗ
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	НЗ
2) всмоктування	НЗ
3) розподіл	НЗ
4) метаболізм	НЗ
5) виведення	НЗ
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	НЗ
7) інші фармакокінетичні дослідження	НЗ

4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	НЗ
2) токсичність у разі повторних введень	НЗ
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	НЗ
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	НЗ
4) канцерогенність:	НЗ
довгострокові дослідження	НЗ
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	НЗ
додаткові дослідження	НЗ
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	НЗ
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	НЗ
ембріотоксичність	НЗ
пренатальна і постнатальна токсичність	НЗ
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	НЗ
6) місцева переносимість	НЗ
7) додаткові дослідження токсичності:	НЗ
антигенність (утворення антитіл)	НЗ
імунотоксичність	НЗ
дослідження механізмів дії	НЗ
лікарська залежність	НЗ
токсичність метаболітів	НЗ
токсичність домішок	НЗ
інше	НЗ
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	НЗ

НЗ — незастосовно.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)
Директор медичного департаменту



Кравчук Ж.М.

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)	Ельптан
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
3. Виробник	Рафарм СА, 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 (генерик)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльна біодоступність таблеток Елетриптану гідроброміду 80 мг: відкрите, рандомізоване, з двома періодами та двома послідовностями перехресте дослідження з однократним введенням дози здоровим добровольцям натщесерце Номер протоколу: BLCL0E-EU-01 Версія протоколу: 1 від 07 травня 2014 р.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 11 червня 2014 року по 22 червня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Португалія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 28 фактична: рандомізовано — 28, завершило участь — 27
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити і порівняти відносну біодоступність і, таким чином, біоеквівалентність двох різних лікарських форм елетриптану гідроброміду після однократного прийому здоровими добровольцями натщесерце. Первинні фармакокінетичні змінні: максимальна концентрація аналіту в плазмі (C_{max}) та площа під кривою концентрація/час з моменту введення лікарського засобу до останньої точки, що визначається — t (AUC_{0-t}).
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, рандомізоване, із засліпленням аналітичного етапу, перехресте, з двома періодами і двома послідовностями, опорне дослідження біоеквівалентності після одноразового перорального

	прийому натщесерце двох досліджуваних лікарських засобів елетриптану гідроброміду у здорових добровольців. Періоди відокремлені періодом відмивання тривалістю не менше 7 днів.
12. Основні критерії включення	Відповідно до критеріїв включення та невключення відібрано здорових добровольців чоловічої та жіночої статей, віком ≥ 18 та ≤ 40 років та з індексом маси тіла $\geq 18,5$ та $\leq 30,0$ кг/м ² , які не курять, курили в минулому або курять не більше 10 цигарок в день. Добровольці були здорові за результатами проведених до початку дослідження збору анамнезу, фізикального обстеження, вимірювання вітальних показників, реєстрації електрокардіограми у 12-відведеннях та клініко-лабораторного обстеження (загальний та біохімічний аналізи крові, коагулограма, загальний аналіз сечі, серологічне обстеження на ВІЛ, гепатити В та С). У жінок тест на бета-хоріонічний гонадотропін людини (бета-ХГЛ) у сироватці крові мав бути негативним.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тестовий лікарський засіб (Т): Елетриптану гідробромід (Ельптан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг Виробник: Рафарм СА, Греція МНН: елетриптану гідробромід Спосіб застосування: перорально по 80 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб (R): RELPAX [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг Виробник: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Німеччина МНН: елетриптану гідроброміду Спосіб застосування: перорально по 80 мг
15. Супутня терапія	Під час дослідження не дозволялося застосовувати будь-які інші лікарські засоби, окрім досліджуваних, за винятком випадків, коли це нагально необхідно для лікування побічних явищ або контрацепції.
16. Критерії оцінки ефективності	Висновок щодо біоеквівалентності робили за умови, що співвідношення геометричних середніх найменших квадратів (LS_{means}) для тестового та референтного лікарських засобів та відповідний 90% довірчий інтервал, визначені для логарифмічно перетворених параметрів C_{max} і AUC_{0-t} , знаходилися в межах критерію прийнятності від 80,00% до 125,00%
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали шляхом аналізу побічних явищ, вітальних показників та результатів клініко-лабораторних обстежень. Протягом всього дослідження проводився моніторинг побічних явищ. Вітальні показники вимірювали до прийому і приблизно через 4, 6, 12 та 24 години після прийому досліджуваних лікарських засобів. Перед кожним періодом були проведені: тест на визначення наркотичних речовин у сечі, тест на визначення

	<p>алкоголю у повітрі, що видихається, і тест сечі на вагітність (для жінок).</p> <p>Загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та тест на бета-ХГЛ у сироватці крові для визначення вагітності (у жінок) були проведені на скринінгу та по завершенні дослідження (тобто після відбору останньої проби крові для фармакокінетичного аналізу в 2 періоді або при достроковому вибутті).</p>									
18. Статистичні методи	<p>Проведено статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів у вихідному та логарифмічно перетвореному вигляді. Для логарифмічно перетворених параметрів C_{max} та AUC_{0-t} проведено дисперсійний аналіз (ANOVA) з такими фіксованими факторами: послідовність, лікарський засіб, період та суб'єкт (з урахуванням послідовності прийому). Оскільки з практичних причин прийом досліджуваних лікарських засобів припадав на дві різні дати в кожному періоді, статистична модель була адаптована для врахування групового ефекту, тобто фіксованими факторами, включеними в модель, були наступні: лікарський засіб, група, взаємодія «лікарський засіб–група», період, послідовність та суб'єкт (з урахуванням послідовності прийому). Оскільки груповий ефект лікарського засобу був статистично незначущим ($p > 0,05$), застосовано просту модель ANOVA без групових ефектів. Співвідношення геометричних середніх найменших квадратів (LS_{means}) для тестового та референтного лікарських засобів з відповідним 90% довірчим інтервалом було визначено для логарифмічно перетворених параметрів C_{max} та AUC_{0-t}.</p>									
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>З 27 добровольців, що завершили участь у дослідженні, 12 (44,4%) були чоловічої статі та 15 (55,56%) — жіночої з середнім віком — 26,6 ($\pm 6,28$) роки (діапазон 19–39 років). Азіати — 1 (3,7%), європеїдна раса — 26 (96,3%).</p>									
20. Результати ефективності	<p>Середні величини (та відсоток коефіцієнту варіації, CV%) фармакокінетичних параметрів для елетриптану після перорального прийому тестового (Т) та референтного (R) лікарських засобів у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 80 мг були наступними:</p> <table border="1" data-bbox="710 1697 1476 1877"> <thead> <tr> <th>Параметри (одиниці вимірювання)</th> <th>Тестовий лікарський засіб (n = 27)</th> <th>Референтний лікарський засіб (n = 27)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>205,624 (39,80%)</td> <td>202,123 (37,85%)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (нг·год/мл)</td> <td>1334,397 (27,11%)</td> <td>1339,851 (31,74%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Співвідношення геометричних середніх (GMR) найменших квадратів (LS_{means}) для фармакокінетичних показників тестового та референтного лікарських засобів з відповідними 90% довірчими інтервалами (90% ДІ) наведено у таблиці нижче:</p>	Параметри (одиниці вимірювання)	Тестовий лікарський засіб (n = 27)	Референтний лікарський засіб (n = 27)	C_{max} (нг/мл)	205,624 (39,80%)	202,123 (37,85%)	AUC_{0-t} (нг·год/мл)	1334,397 (27,11%)	1339,851 (31,74%)
Параметри (одиниці вимірювання)	Тестовий лікарський засіб (n = 27)	Референтний лікарський засіб (n = 27)								
C_{max} (нг/мл)	205,624 (39,80%)	202,123 (37,85%)								
AUC_{0-t} (нг·год/мл)	1334,397 (27,11%)	1339,851 (31,74%)								

Параметр ФК	CV%	LS _{means}		T/R GMR (%)	90% ДІ
		T	R		
C _{max}	18,8	192,64	188,9	102,15	93,67– 111,39
AUC _{0-t}	13,3	1283,33	1268,85	101,14	95,08– 107,59
<p>Геометричні середні найменших квадратів (LS_{means}) наведені в нг/мл для C_{max} та в нг·год/мл для AUC. Скорочення: CV% — відсоток коефіцієнту варіації; GMR — співвідношення геометричних середніх найменших квадратів; R — референтний лікарський засіб; T — тестовий лікарський засіб; ДІ — довірчий інтервал; ФК — фармакокінетика.</p>					
21. Результати безпеки	<p>Всього протягом дослідження у 9 добровольців було зареєстровано 11 побічних явищ, які виникли після застосування досліджуваного лікарського засобу (TEAE¹). Два побічні явища (нудота та головний біль після прийому тестового лікарського засобу) розцінювалися як такі, що мали можливий зв'язок з лікарським засобом. Всі TEAE були легкого ступеня тяжкості. Один доброволець вибув з дослідження під час періоду відмивання після 1 періоду дослідження (тестовий лікарський засіб) через побічне явище (одинофагія), яке вимагало проведення медикаментозного лікування. Не було зареєстровано жодного випадку смерті або серйозного побічного явища.</p>				
22. Висновок (заключення)	<p>Обидва досліджувані лікарські засоби добре переносилися під час дослідження.</p> <p>Всі критерії, що використовувались для оцінки біоеквівалентності між тестовим та референтним лікарськими засобами були виконані. Співвідношення геометричних середніх найменших квадратів (LS_{means}) фармакокінетичних показників C_{max} і AUC_{0-t} для тестового та референтного лікарських засобів з відповідними 90% довірчими інтервалами знаходилися в прийнятних межах від 80,00% до 125,00%. Отже, тестовий лікарський засіб (Елетриптану гідробромід [Ельптан], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг) може вважатися біоеквівалентним референтному лікарському засобу (RELPAХ[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг, Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Німеччина) з точки зору швидкості та ступеня абсорбції елетриптану після прийому натщесерце.</p>				

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Директор медичного департаменту



Кравчук Ж.М.

¹Від англ. *treatment-emergent adverse event*.