

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): | ІММАРД (гідроксихлорохіну сульфату таблетки по 200 мг) | | | | |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Генерична заява | | | | |
| 2) проведені дослідження | <input type="checkbox"/> | так | √ | ні | Якщо ні, обґрунтувати Лікарський засіб, призначений для реєстрації в Україні, є генеричною версією препарату ПЛАКВЕНІЛ [®] , (гідроксихлорохіну сульфату) таблеток по 200 мг. Отже, доклінічних досліджень цього препарату не проводили. |
| 2. Фармакологія: | | | | | |
| 1) первинна фармакодинаміка | Протималарійні засоби на кшталт хлорохіну та гідроксихлорохіну діють кількома фармакологічними шляхами, що можуть зумовлювати їх терапевтичний ефект, проте точна роль кожного з цих шляхів невідома. Ці механізми включають взаємодію з сульфідрильними групами, вплив на активність ферментів (у тому числі фосфоліпази, С-редуктази цитохрому НАДФ, холінестерази, протеаз та гідролаз), зв'язування з ДНК, стабілізацію лізосомних мембран, інгібування продукції простагландину, пригнічення хемотаксису і фагоцитозу поліморфоядерних клітин, ймовірний вплив на продукцію інтерлейкіну-1 у моноцитах та інгібування вивільнення супероксиду з нейтрофілів. Механізм противірусної дії гідроксихлорохіну вивчений не повністю. Вплив 4-гідроксихлорохіну на такі віруси, як пташиний грип (H5N1), вірус Зіка чи коронавірус (COVID-19) варіювався у клітинних культурах та у ході досліджень на тваринах. Наприклад, хлорохін покращував реплікацію вірусу Епштейна-Барра (герпесу) у заражених клітинах. За результатами одного дослідження хлорохін зменшував передавання вірусу Зіка посліду п'яти інфікованих мишей. Хлорохін інгібував реплікацію вірусу Ебола <i>in vitro</i> , проте спричиняв швидке погіршення перебігу цього захворювання у морських свинок і не впливав на смертність мишей та хом'яків. У ході лабораторних досліджень гідроксихлорохін активно діяв на вірус чикунгунья, але погіршував клінічний перебіг цього захворювання у макак. Хоча такі вірусні інфекції часто супроводжуються активацією нейтрофілів, даних щодо впливу гідроксихлорохіну на ці клітини ще недостатньо. | | | | |
| 2) вторинна фармакодинаміка | Автори одного дослідження вивчали вплив перорального введення гідроксихлорохіну на «окиснювальний вибух» у нейтрофілах щурів з ревматоїдним артритом, а також аналізували поза- та внутрішньоклітинне утворення оксидантів, мобілізацію внутрішньоклітинного кальцію та фосфорилування протеїнів, що | | | | |

| | |
|--------------------------------------|---|
| | <p>регулюють комплекси оксидази НАДФ у нейтрофілах людини. Введення гідроксихлорохіну зменшувало концентрацію оксидантів у крові щурів з ревматоїдним артритом. Таке зменшення можна було порівняти з інгібуванням, спричиненим метотрексатом, хоча воно і не супроводжувалося падінням числа нейтрофілів. У ізольованих нейтрофілах людини введення гідроксихлорохіну спричиняло пригнічення мобілізації внутрішньоклітинного кальцію, падіння концентрації зовнішніх оксидантів, а також зменшення значень РКСа і РКСВІІ фосфорилування ізоформ Са(2+)-залежної протеїнкінази, що регулює активацію оксидази НАДФ у плазмовій мембрані. З іншого боку, дослідники не відзначали падіння рівня внутрішньоклітинних оксидантів чи ступеню фосфорилування р40(phox) і РКСδ, двох протеїнів, що спрямовують оксидазний комплекс до внутрішньоклітинних мембран. Гідроксихлорохін зменшував рівень оксидантів нейтрофільного походження, потенційно залучених до процесу ушкодження тканин, і захищав клітини, що пригнічували запалення. Відзначений авторами вплив може зумовлювати протизапальну дію препарату.</p> |
| <p>3) фармакологія безпеки</p> | |
| <p>4) фармакодинамічні взаємодії</p> | <p>Гідроксихлорохіну сульфат може брати участь у кількох відомих взаємодіях, навіть якщо вони ще не описані в літературі. Наприклад, ймовірними є потенціювання його прямої блокуючої дії на нейром'язове з'єднання під дією аміноглікозидних антибіотиків; інгібування його метаболізму під дією циметидину, що може призводити до зростання плазмових концентрацій хлорохіну; антагоністичний вплив неостигміну та піридостигміну; зменшення відповіді антитіл на первинну імунізацію за допомогою внутрішньошкірного введення диплоїдноклітинної вакцини від сказу, тощо. Такі взаємодії потребують подальшого вивчення.</p> |
| <p>3. Фармакокінетика:</p> | <p>За механізмом дії, фармакокінетикою і метаболізмом гідроксихлорохін подібний до хлорохіну. Після перорального введення гідроксихлорохін швидко і майже повністю всмоктується. Близько 74 % пероральної дози всмоктується у тонкій кишці. Ця частка може збільшуватися при прийомі гідроксихлорохіну з їжею. Вихідна сполука і метаболіти швидко розподіляються у тканинах організму. Високі концентрації гідроксихлорохіну досягаються у таких меланізованих тканинах, як сітківка, хоріоїдне та циліарне тіла ока, тоді як його концентрації у жирових тканинах низькі. Внаслідок цього, дозу підбирають за ідеальним індексом маси тіла (без урахування жирових тканин), а не за абсолютною масою тіла. Кінцевий час напіввиведення гідроксихлорохіну перевищує 40 діб, а досягнення 96 % рівноважної концентрації забирає приблизно 6 місяців. Отже здається, що перераховані фармакокінетичні фактори частково зумовлюють затриманий початок дії препарату. Метаболізм гідроксихлорохіну залежить і від печінки, і від нирок, тому у разі порушення функції якогось із цих органів необхідно зменшити дозу. Близько 50 % гідроксихлорохіну зв'язуються з плазмапротеїнами. Гідроксихлорохін метаболізується у печінці з утворенням трьох активних метаболітів: десетилхлорохіну, десетилгідроксихлорохіну та бісдесетилгідроксихлорохіну. Відомо, що розподіл гідроксихлорохіну та його метаболітів є енантіоселективним, а концентрації (-)-(R)-енантіомеру цієї сполуки перевищують концентрації (+)-(S)-енантіомеру. Проте, автори більшості робіт враховують загальні концентрації гідроксихлорохіну та його</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>метаболітів, оскільки протималарійні властивості окремих енантіомерів гідроксихлорохіну досліджені ще недостатньо. Хоча відомо, що (+)-(S)-енантіомер хлорохіну, за своїми властивостями дуже подібного до гідроксихлорохіну, демонстрував вищу протималарійну активність, ніж (-)-(R)-енантіомер хлорохіну у мишей.</p> |
| 1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації | <p>Для оцінки гідроксихлорохіну у різних біологічних рідинах в основному використовують газово-рідинну хроматографію.</p> |
| 2) всмоктування | <p>Кінетику всмоктування хлорохіну вивчали у ізольованих гепатоцитах щурів. Дослідники розробили і адаптували до цього дослідження математичну модель, що описує розподіл слабких основ у ізольованих гепатоцитах. Така модель дозволила розрахувати коефіцієнти проникності при транспорті неіонізованого хлорохіну у мембранах з обмеженням швидкості ($p_0 = 5,9 \pm 0,5$ см/сек.). Результати цього дослідження свідчать про обмеження швидкості захоплення хлорохіну у ізольованих гепатоцитах лізосомної мембрани. Швидкість та акумуляція хлорохіну у ізольованих гепатоцитах зменшувалися у присутності 10 mM NH₄Cl, що узгоджується зі зменшенням рівня рН лізосом під дією NH₄Cl. Автори цього дослідження вивчали і кінетику захоплення гідроксихлорохіну, структурно подібного до хлорохіну. Отримані результати також узгоджуються з моделлю лізосомного захоплення, хоча значення p_0 неіонізованого гідроксихлорохіну ($p_0 = 0,28 \pm 0,02$ см/сек.) було набагато нижчим за відповідне значення неіонізованого хлорохіну. Розрахункове значення p_0 транспорту неіонізованого хлорохіну і гідроксихлорохіну крізь лізосомну мембрану мали ту саму магнітуду, що і значення для транспорту цих сполук крізь мембрани еритроцитів людини, що свідчить про подібність механізму всмоктування.</p> |
| 3) розподіл | <p>Картину розподілу хлорохіну та гідроксихлорохіну у тканинах і їх кумуляції після введення різних доз з різними інтервалами вивчали у щурів-альбіносів та пігментованих щурів. У ході цього експерименту щури-альбіноси отримували дози по 40 мг/кг/добу перорально (через зонд) 6 днів на тиждень впродовж трьох місяців. У кінці кожного місяця і через 1-2 тижні після введення останньої дози дослідники присипали групи з 4 або 6 тварин та аналізували їх тканини. Результати аналізу цих тканин свідчать, що впродовж перших двох тижнів акумуляція гідроксихлорохіну була дуже швидкою, але вона все ще тривала навіть через три місяці. Порядок зростання концентрації завжди був тим самим: кістки, мозок, м'язи, очі, серце, нирки, печінка, легені і селезінка. Концентрації у яєчниках та яєчках були подібними до концентрацій у очах, а рівень у наднирниках незмінно виявлявся вищим за рівень у селезінці. Концентрації у шкірі та жирових тканинах були трохи нижчими за рівні у м'язах.</p> <p>Автори іншого дослідження вивчали розподіл рацемічного гідроксихлорохіну сульфату після перорального введення шурам. Групи з 9 самців і 9 самок щурів отримували дози по 0, 8, 16 чи 24 мг/кг/добу впродовж 6 тижнів з наступним зменшенням найвищих доз до 8 мг/кг/добу аж до завершення дослідження. Через 0, 3, 6, 8 і 10 тижнів після початку введення дослідники відбирали зразки цільної крові тварин, а після 10-го тижня зібрали зразки одинадцяти різних тканин. Автори визначали концентрації та співвідношення енантіомерів вихідної сполуки та трьох її метаболітів (десгідроксихлорохіну, десетилгідроксихлорохіну та</p> |

| | |
|---------------|---|
| | <p>бісдесетилгідроксихлорохіну) у крові і тканинах. Найвищу концентрацію гідроксихлорохіну виявили у гладеньких м'язах кишечника, а найнижчу – у мозку та підшкірній жировій тканині. Найвищі концентрації метаболітів виявили у печінці, наднирниках і легенях. Метаболізм гідроксихлорохіну у щурів був стереоселективним зі співвідношенням R/S-енантіомерів > 1 для вихідної сполуки та < 1 для метаболітів. Дослідники виявили статеві відмінності розподілу вихідної сполуки, її метаболітів та їхніх енантіомерів у крові і тканинах. Зниження доз виявилось лише тимчасовим чинником, що не впливав ані на концентрацію сполуки у крові, ані на співвідношення енантіомерів. Лише обмежений ряд тканин демонстрував значні відмінності у групах змінних доз. Автори не відзначали відмінностей співвідношення енантіомерів залежно від часу відбору проб.</p> |
| 4) метаболізм | <p>Біотрансформація гідроксихлорохіну відрізняється від метаболізму хлорохіну лише наявністю двох ступенів метаболізму. Обидві сполуки утворюють первинний амін з дуже коротким періодом напіврозпаду. Далі процес продовжує окиснювальне дезамінування з утворенням дуже нестабільного -4'-альдегіду, що може розпастися або на -4'-спирт, або на -4'-кислоту. Після введення мавпам <i>per se</i> цей спирт частково перетворювався на глюкуронід. Утворена -4'-кислота у ході бета-окиснення дає -2'-кислоту (фактично не виявлену), і нарешті утворюються амінохінолонове ядро та пірвіноградна кислота. Проміжними сполуками у ході перетворення (гідрокси)хлорохіну на вторинні аміни, а також перетворення вторинних амінів на первинні є моно- та ді-N-оксиди, що можна виявити серед продуктів розпаду хлорохіну та гідроксихлорохіну.</p> <p>Метаболізм гідроксихлорохіну у печінкових мікросомах щурів вивчали <i>in vitro</i> за допомогою одноступеневого хірального методу кількісного визначення енантіомерів та метаболітів вихідної сполуки і ВЕРХ-аналізу. Для екстракції енантіомерів зі зразків мікросом використовували рідинно-рідинний метод, а розділення проводили на колонці «Chiralpak AD-RH», захищеній за допомогою системи «RP-8» із сумішшю гексану та ізопропанолу (92 : 8 (об./об.)). У якості рухомої фази використовували 0,1 % розчин діетиламіну зі швидкістю потоку 1,0 мл/хв. Детекцію проводили при 343 нм. Автори довели, що ця методика була лінійною у діапазоні концентрацій енантіомерів десгідрохлорохіну 50-5000 нг/мл з кваліфікаційною межею 50 нг/мл. Результати цього дослідження свідчили про те, що метаболізм гідроксихлорохіну є стереоселективним. Основними метаболітами, утвореними при інкубації рацемічного гідроксихлорохіну, були (-)-(R)-десгідроксихлорохін та (-)-(R)-десгідроксихлорохін, а співвідношення R/S енантіомерів дорівнювало 2,2 до 3,3.</p> |
| 5) виведення | <p>Гідроксихлорохін виводиться з сечею і калом. Автори різних досліджень виявили у сечі щурів 72-85 %, а у калі 8-10 % введених доз гідроксихлорохіну. У сечі гідроксихлорохін відзначали у незміненому вигляді (69 %), у формах десетилхлорохіну (16 %), десетилгідроксихлорохіну (0,2 %) і бісдесетилхлорохіну (3 %). На першому етапі гідроксихлорохін утворює два метаболіти, а не один, як хлорохін. Незначна кількість гідроксихлорохіну та обох його метаболітів розподіляється у шкірі і виводиться при її відшелушванні. Решта перетворюється на сполуки, не пов'язані з похідними хлорохіну.</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>Виведення різних енантіомерів гідроксихлорохіну при індукованих станах вивчали у щурів. Дослідники вводили по 40 мг/кг рацемічного гідроксихлорохіну щурам із цукровим діабетом, щурам із цукровим діабетом, які отримували інсулін, щурам із ревматоїдним артритом та контрольній групі. Нирковий (70 і 62 % для R- та S-гідроксихлорохіну, відповідно) та позанирковий кліренс (100 і 145 % для R- та S-гідроксихлорохіну, відповідно) енантіомерів гідроксихлорохіну значно зростав у щурів із цукровим діабетом. Зміни розподілу гідроксихлорохіну, спричинені цукровим діабетом, минали після лікування тварин інсуліном. У щурів із ревматоїдним артритом системний кліренс енантіомерів гідроксихлорохіну значно зменшувався (1,05 +/-0,15 та 1,3 +/-0,19 л/год./кг для R- та S-гідроксихлорохіну, відповідно) у порівнянні з контрольною групою (1,69 +/-0,32 та 1,93 +/-0,34 л/год./кг для R- та S-гідроксихлорохіну, відповідно). Незв'язані фракції R- та S-гідроксихлорохіну у насиченій еритроцитами плазмі щурів із ревматоїдним артритом були на 49,4 та 50,5 % нижчими за значення у контрольній групі. Зростання концентрацій енантіомерів гідроксихлорохіну у крові щурів із ревматоїдним артритом у значній мірі корелювали зі ступенем запалення.</p> |
| <p>б) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)</p> | <p>Фармакокінетичні взаємодії енантіомерів гідроксихлорохіну вивчали у макак резус. Автори одного дослідження оцінювали потужний інгібіторний вплив хлорохіну на CYP2D6-опосередкований метаболізм метопрололу та декстрометорфану, добре вивчених субстратів CYP2D6, <i>in vivo</i>. Дослідники визначали метаболічне співвідношення декстрометорфану на початку вивчення та після введення гідроксихлорохіну чи плацебо. Одночасне введення гідроксихлорохіну збільшувало біодоступність метопрололу, про що свідчило значне зростання площі під кривою «плазмова концентрація-час» (65 ±4,6 %) і максимальної плазмової концентрації метопрололу (72 ±6,9 %). При цьому значення метаболічного співвідношення не змінювалися. Найімовірніше, гідроксихлорохін інгібував метаболізм метопрололу за рахунок пригнічення біотрансформації CYP2D6. Інгібіторний вплив гідроксихлорохіну на метаболізм декстрометорфану залишився неясним, оскільки у якості його індикатору автори використовували метаболічне співвідношення.</p> |
| <p>7) інші фармакокінетичні дослідження</p> | <p>Відомо, що гідроксихлорохін є лізосомотропним інгібітором аутофагів. Фармакокінетичні дослідження гідроксихлорохіну довели, що його концентрація у крові не корелює з інгібуванням аутофагів у моноядерних клітинах периферичної крові чи тканинах. Щоб краще пояснити цю невідповідність, автори одного дослідження розробили фізіологічну модель фармакокінетичного профілю гідроксихлорохіну, що описувала його всмоктування різними типами тканин, розподіл, метаболізм і виведення, а також лізосомно-специфічний лізис. За допомогою значень фізіологічних та біохімічних параметрів, отриманих з літературних джерел та у ході експериментів цю модель валідували спочатку у мишей, а потім адаптували для моделювання концентрацій гідроксихлорохіну у цільній крові та сечі людини за допомогою алометричного масштабування і характерних для різних видів змін параметрів. Розроблена модель людини дозволила точно відтворити середні рівноважні концентрації (C_{ss}), що згодом відзначали у ході п'яти різних клінічних досліджень комбінацій гідроксихлорохіну із застосуванням семи різних доз. Параметри цієї моделі дозволили</p> |

| | |
|---|---|
| | прогнозувати фармакокінетику гідроксихлорохіну у людини з урахуванням різних модифікацій режиму прийому, дозування та концентрацій гідроксихлорохіну на активній ділянці лізосом при різних значеннях рН. |
| 4. Токсикологія: | |
| 1) токсичність у разі одноразового введення | <p>У тварин і людей гідроксихлорохін приблизно вполовину токсичний, ніж хлорохін. Значення гострої токсичності LD₅₀ у мишей дорівнювало 45 ± 2 мг/кг після внутрішньовенного, 182 мг/кг після інтраперитонеального та 1880 ± 133 мг/кг після перорального введення. Дослідники відзначали співвідношення концентрацій гідроксихлорохіну у тканинах ока і плазмі пігментованих щурів принаймні 1000 до 1, а у щурів-альбіносів 33-79 до 1. У порівнянні з хлорохіном, концентрації гідроксихлорохіну у тканинах були приблизно на 60 % нижчими як у пігментованих тварин, так і у альбіносів. Токсичність гідроксихлорохіну для очей можна пояснити його зв'язуванням із меланіном, незворотним ушкодженням лізосом, реакцією з кислотними мукополісахаридами, інгібуванням арильних сульфатаз і різною афінністю до окремих полярних ліпідів, особливо у ретинальних нейронах і клітинах Мюллера.</p> <p>Розподіл хлорохіну та гідроксихлорохіну у тканинах щурів-альбіносів кількісно дуже подібний. Порядок збільшення його концентрацій наступний: кістки, жир, мозок < м'язи < очі < серце < нирки < печінка < легені < селезінка < наднирники, проте абсолютні значення розподілу хлорохіну були приблизно у 2,5 рази вищими. Метаболізм хлорохіну і гідроксихлорохіну відрізняється лише кількістю етапів (метаболізм гідроксихлорохіну двоетапний, тоді як хлорохін метаболізується одноетапно). Всмоктування обох сполук майже повне. Проте, відзначене виведення хлорохіну з сечею майже втричі перевищувало виведення гідроксихлорохіну.</p> |
| 2) токсичність у разі повторних введень | <p>Хронічну токсичність гідроксихлорохіну досліджували у китайських хохлатих собак. Тварини легко переносили дози 25 мг/кг, що спричиняли середні концентрації у плазмі, рівні близько 1 400 мкг/л. Постійно вводити дози хлорохіну понад 6 мг/кг було неможливо, оскільки вони спричиняли середні плазмові концентрації 140 мкг/л. Дослідники виявили, що собаки легко переносили пероральні дози гідроксихлорохіну по 20 мг/кг, що вводили 6 разів на тиждень впродовж 13 тижнів, хоча автори іншого дослідження відзначали, що введення таких самих добових доз хлорохіну сім днів на тиждень спричинило смерть трьох з чотирьох піддослідних собак впродовж 19 днів.</p> <p>Токсичність різних енантіомерів гідроксихлорохіну вивчали у ході дослідження у мишей. d-енантіомер переносився значно краще за відповідний l-енантіомер, а максимальні дози d-енантіомеру переносилися значно краще за дози рацемату. Після чотириразового введення мишам значення LD₅₀ d-енантіомеру перевищувало LD₅₀ рацемату чи l-енантіомеру майже у 1,3 рази. Проте необхідно зазначити, що відмінності токсичності d- та l-енантіомерів гідроксихлорохіну виражені слабше, ніж відмінності енантіомерів багатьох інших сполук.</p> |
| 3) генотоксичність: <i>in vitro</i> | <p>Дані щодо генотоксичності гідроксихлорохіну обмежені. З літературних джерел відомо, що хлорохін спричиняв мутації генів та розрив хромосом / ДНК у деяких системах <i>in vitro</i>, але не у всіх. Автори досліджень <i>in vivo</i> не виявили жодних мутацій у гризунів</p> |

| | |
|--|---|
| | після інтраперитонеального введення хлорохіну. Після перорального введення жодного впливу на хромосоми мавп також не відзначали. |
| <i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики) | Автори одного дослідження оцінювали вплив хлорохіну на інгібування аутофагії яєчок, спричиненої сигаретним димом. Восьмитижневих мишей піддавали впливу сигаретного диму двічі на добу впродовж 8 тижнів. Половині тварин імплантували таблетки хлорохіну по 25 і 50 мг/кг. Яєчники мишей оцінювали за допомогою електронної мікроскопії, аналізу генів та експресії протеїну. Дослідники виявили значне зростання продукції аутофагосом у гранульозних клітинах мишей після впливу сигаретного диму ($p = 0,0297$). Проте імплантація хлорохіну у дозах 25 і 50 мг/кг дозволила значно зменшити рівень аутофагосом, індукованих сигаретним димом ($p = 0,0505$; $p = 0,0065$) та зменшити вплив диму на експресію LC3B і BECN1. Такі результати дозволяють припустити, що хлорохін зменшує індуковану аутофагію і покращує захист від потенційного впливу токсичних речовин. |
| 4) канцерогенність: | Дані щодо канцерогенності гідроксихлорохіну обмежені. Автори одного 2-річного дослідження у щурів не виявили зростання частоти неопластичних чи проліферативних змін. |
| довгострокові дослідження | Не застосовно. |
| короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості | Не застосовно. |
| додаткові дослідження | Не застосовно. |
| 5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства: | Репродуктивну токсичність гідроксихлорохіну вивчали у молодих та дорослих мишей C57bl/6j у діапазоні доз, що відповідав профілактичним дозам для людини. Вплив гідроксихлорохіну оцінювали методом вестерн-блотингу. Нейророзвиток посліду і поведінку дорослих мишей вивчали впродовж чотирьох місяців. Доволі несподівано отримані результати свідчили про відсутність впливу тривалого введення гідроксихлорохіну на нейророзвиток, поведінку та рухомість щурів. Наразі тривають кілька довгочасних досліджень вищих доз гідроксихлорохіну у генетичних моделях щурів. |
| вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток | Результати дослідження 30-денного перорального введення доз по 5 мг/добу самцям і самкам щурів демонстрували зменшення частоти запліднення, а також падіння рівню тестостерону, маси яєчок, яєчників, придатків, сімєнних залоз та простати. Вплив гідроксихлорохіну на фетальний розвиток вивчали у ході 12-тижневого дослідження у мишей <i>Trex1</i> ^{-/-} . Тваринам перорально вводили гідроксихлорохін у дозах, що відповідали терапевтичним дозам для людини, з моменту підтвердженого запліднення і до 8-тижневого віку посліду. Експресію інтерферон-стимулюючих генів оцінювали за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції. Моніторинг кількісної оцінки продукції цГАМФ у мишей <i>Trex1</i> ^{-/-} проводили методом УЕРХ з тандемною мас-спектрометрією. Дослідники виявили, що гідроксихлорохін незначно зменшував експресію інтерферон-стимулюючих генів у селезінці ($P < 0,01$ для <i>Isg15</i> і <i>Isg20</i>) та серці мишей ($P < 0,05$ для <i>Isg15</i> , <i>Mx1</i> і <i>Ifnb</i> , $P < 0,01$ для <i>Cxcl10</i>), а також незначно зменшував |

| | |
|---|--|
| | <p>продукцію цГАМФ у тканинах серця ($P < 0,05$), а отже демонстрував відсутність негативних змін. Окрім цього, за результатами іншого дослідження гідроксихлорохін незначно зменшував експресію інтерферон-стимулюючих генів <i>in vitro</i> ($P < 0,05$ для IFI27 та MX1 і $P < 0,01$ для IFI44L і PKR) у моноядерних клітинах периферичної крові людини.</p> |
| ембріотоксичність | <p>Дані щодо ембріотоксичності гідроксихлорохіну обмежені. Відомо, що гідроксихлорохін перетинає плацентарний бар'єр і спричиняє зміни у щурів після введення дуже високих надтерапевтичних доз у діапазоні 250-1500 мг/кг/добу, при цьому частота фетальної смертності дорівнює 25 %, а розвиток очних дефектів (анофтальмії і мікрофтальмії) відзначають у 45 % плодів з групи доз 1000 мг/кг/добу. Найвищі концентрації препарату відзначали у тканинах ока плодів, що узгоджувалося з відомим профілем сполуки. Результати авторадіографічних досліджень довели, що при введенні гідроксихлорохіну на початку чи у кінці періоду гестації він накопичувався у очах та вухах плодів.</p> |
| пренатальна і постнатальна токсичність | Не застосовно. |
| дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія | Не застосовно. |
| б) місцева переносимість | Не застосовно. |
| 7) додаткові дослідження токсичності: | <p>Автори одного дослідження вивчали вплив оксидативного стресу, індукованого гідроксихлорохіном, на сідничний нерв та м'язові тканини щурів. Вони аналізували оксидантні / антиоксидантні параметри сідничного нерву та м'язових тканин і проводили стереологічний аналіз нерву. Рівні малонового діальдегіду та азотної кислоти у тканинах тварин з групи гідроксихлорохіну значно перевищували відповідні рівні у контрольній групі ($p < 0,05$). Окрім цього, активність супероксиддисмутази і глітатіонпероксидази у групі гідроксихлорохіну значно зростала у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Дослідники відзначали значне зменшення діаметру волокон і товщини мієлінового шару нерву у групі гідроксихлорохіну у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Ці результати свідчили про ймовірність зростання оксидативного стресу сідничного нерву та м'язових тканин щурів після введення гідроксихлорохіну, що може корелювати з аксонною атрофією сідничного нерву людини.</p> |
| антигенність (утворення антитіл) | Не застосовно. |
| імунотоксичність | Не застосовно. |
| дослідження механізмів дії | <p>Механізм дії гідроксихлорохіну вважають полівалентним. Існують численні свідчення наступних типів його впливу: зміна мембранної функції, відповідальної за стабілізацію лізосом; інгібування хемотаксису; блокування продукції інтерлейкіну-1; порушення функції ДНК; зменшення синтезу протеїну та пригнічення реплікації клітин.</p> <p>Протималарійні препарати хлорохін і гідроксихлорохін широко застосовують для лікування ревматоїдного артриту і системного червоного вовчака. Ці сполуки забезпечують покращення клінічних</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>та лабораторних параметрів, проте відрізняються від глюкокортикоїдів та нестероїдних протизапальних засобів повільним початком дії. Хлорохін і гідроксихлорохін збільшують рН всередині внутрішньоклітинних вакуолей і змінюють такі процеси, як розпад протеїну у лізосомах за участю кислотних гідролаз, утворення макромолекул у ендосомах і післятрансляційна модифікація протеїнів у комплексі Гольджи. Дослідники припускають, що протиревматичні властивості цих сполук зумовлені їхнім впливом на «антигенні процеси» у макрофагах та інших клітинах, що містять антигени. Для переробки антигенного протеїну та утворення пептидних комплексів з альфа- і бета-ланцюгами протеїнів ГКС II класу необхідні кислотні цитоплазматичні камери. А отже, протималярійні препарати пригнічують утворення пептидних комплексів з ГКС-протеїнами, необхідних для стимуляції CD4+ Т-клітин і зменшують імунну відповідь на вплив аутоантигенних пептидів. Оскільки цей механізм відрізняється від механізму дії інших протиревматичних засобів, протималярійні препарати добре підходять для застосування у рамках комбінованої медикаментозної терапії.</p> |
| лікарська залежність | Не застосовно. |
| токсичність метаболітів | Не застосовно. |
| токсичність домішок | Не застосовно. |
| інше | Не застосовно. |
| 5. Висновки щодо доклінічного вивчення | <p>Протималярійні засоби на кшталт хлорохіну та гідроксихлорохіну діють кількома фармакологічними шляхами, що можуть зумовлювати їх терапевтичний ефект, проте точна роль кожного з цих шляхів невідома. Ці механізми включають взаємодію з сульфідрильними групами, вплив на активність ферментів (у тому числі фосфоліпази, С-редуктази цитохрому НАДФ, холінестерази, протеаз та гідролаз), зв'язування з ДНК, стабілізацію лізосомних мембран, інгібування продукції простагландину, пригнічення хемотаксису і фагоцитозу поліморфоядерних клітин, ймовірний вплив на продукцію інтерлейкіну-1 у моноцитах та інгібування вивільнення супероксиду з нейтрофілів. Механізм противірусної дії гідроксихлорохіну вивчений не повністю. Вплив 4-гідроксихлорохіну на такі віруси, як пташиний грип (H5N1), вірус Зіка чи коронавірус (COVID-19) варіювався у клітинних культурах та у ході досліджень на тваринах.</p> <p>Гідроксихлорохіну сульфат може брати участь у кількох відомих взаємодіях, навіть якщо вони ще не описані в літературі. Наприклад, ймовірними є потенціювання його прямої блокуючої дії на нейром'язове з'єднання під дією аміноглікозидних антибіотиків; інгібування його метаболізму під дією циметидину, що може призводити до зростання плазматичних концентрацій хлорохіну; антагоністичний вплив неостигміну та піридостигміну; зменшення відповіді антитіл на первинну імунізацію за допомогою внутрішньошкірного введення диплоїдноклітинної вакцини від сказу, тощо. Такі взаємодії потребують подальшого вивчення. Після перорального введення гідроксихлорохін швидко і майже повністю всмоктується. Вихідна сполука і метаболіти швидко розподіляються у тканинах організму. Високі концентрації гідроксихлорохіну досягаються у таких меланізованих тканинах, як сітківка, хоріоїдне та циліарне тіла ока, тоді як його концентрації у</p> |

жирових тканинах низькі. Внаслідок цього, дозу підбирають за ідеальним індексом маси тіла (без урахування жирових тканин), а не за абсолютною масою тіла. Кінцевий час напіввиведення гідроксихлорохіну перевищує 40 діб, а досягнення 96 % рівноважної концентрації забирає приблизно 6 місяців.

Гідроксихлорохін метаболізується у печінці з утворенням трьох активних метаболітів: десетилхлорохіну, десетилгідроксихлорохіну та бісдесетилгідроксихлорохіну. Відомо, що розподіл гідроксихлорохіну та його метаболітів є енантіоселективним, а концентрації (-)-(R)-енантіомеру цієї сполуки перевищують концентрації (+)-(S)-енантіомеру. Відомо, що (+)-(S)-енантіомер хлорохіну, за своїми властивостями дуже подібного до гідроксихлорохіну, демонстрував вищу протималарійну активність, ніж (-)-(R)-енантіомер хлорохіну у мишей.

Біотрансформація гідроксихлорохіну відрізняється від метаболізму хлорохіну лише наявністю двох ступенів метаболізму. Обидві сполуки утворюють первинний амін з дуже коротким періодом напіврозпаду. Далі процес продовжує окиснювальне дезамінування з утворенням дуже нестабільного -4'-альдегіду, що може розпастися або на -4'-спирт, або на -4'-кислоту. Після введення мавпам *per se* цей спирт частково перетворювався на глюкуронід. Утворена -4'-кислота у ході бета-окиснення дає -2'-кислоту (фактично не виявлену), і нарешті утворюються амінохінолонове ядро та піровиноградна кислота.



У тварин і людей гідроксихлорохін приблизно вполовину токсичний, ніж хлорохін. У порівнянні з хлорохіном, концентрації гідроксихлорохіну у тканинах були приблизно на 60 % нижчими як у пігментованих тварин, так і у альбіносів. Токсичність гідроксихлорохіну для очей можна пояснити його зв'язуванням із меланіном, незворотним ушкодженням лізосом, реакцією з кислотними мукополісахаридами, інгібуванням арильних сульфатаз і різною афінністю до окремих полярних ліпідів, особливо у ретинальних нейронах і клітинах Мюллера.

З літературних джерел відомо, що хлорохін спричиняв мутації генів та розрив хромосом / ДНК у деяких системах *in vitro*, але не у всіх. Автори досліджень *in vivo* не виявили жодних мутацій у гризунів після інтраперитонеального введення хлорохіну. Після перорального введення жодного впливу на хромосоми мавп також не відзначали.

Дані щодо канцерогенності гідроксихлорохіну обмежені. Автори одного 2-річного дослідження у щурів не виявили зростання частоти неопластичних чи проліферативних змін.

Відомо, що гідроксихлорохін перетинає плацентарний бар'єр і спричиняє зміни у щурів після введення дуже високих надтерапевтичних доз у діапазоні 250-1500 мг/кг/добу, при цьому частота фетальної смертності дорівнює 25 %, а розвиток очних дефектів (анофтальмії і мікрофтальмії) відзначають у 45 % плодів з групи доз 1000 мг/кг/добу. Найвищі концентрації препарату відзначали у тканинах ока плодів, що узгоджувалося з відомим профілем сполуки.

Протималарійні препарати пригнічують утворення пептидних комплексів з ГКС-протеїнами, необхідних для стимуляції CD4+ Т-клітин і зменшують імунну відповідь на вплив аутоантигенних пептидів. Оскільки цей механізм відрізняється від механізму дії інших протиревматичних засобів, протималарійні препарати добре

| | |
|--|--|
| | <p>підходять для застосування у рамках комбінованої медикаментозної терапії. За результатами доклінічних даних не виявили жодних значних проблем безпеки.</p> |
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | <p>Підпис: [підписано]</p> <p>Прізвище: <i>Тимченко С.</i></p>   |

Додаток 30

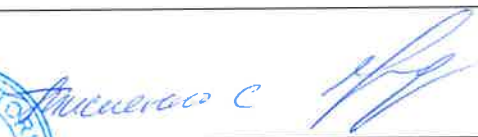

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

Звіт про клінічне випробування

| | | | | | |
|--|---|-----|--------------------------|----|-----------------------|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення): | ІММАРД (гідроксихлорохіну сульфату таблетки по 200 мг) | | | | |
| 2. Заявник | «Іпка Лабораторіз Лімітед» | | | | |
| 3. Виробник | «Іпка Лабораторіз Лімітед» | | | | |
| 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 | «Клаєнза Рісьорч Лімітед» Код дослідження: ВА1364027-01 | | | | |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза дослідження біоеквівалентності | | | | |
| 7. Період проведення клінічного випробування | 3 07 червня 2013 р. до 11 червня 2013 р. | | | | |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Індія | | | | |
| 9. Кількість досліджуваних | Запланована кількість учасників: 112. Кількість учасників, які приймали препарати: 112. Кількість учасників, які припинили участь у дослідженні: 02 (учасники № 34 і 94). Кількість учасників, які завершили дослідження: 110. Кількість проаналізованих учасників: 112 (110 завершили дослідження та 02 вибули) (по 56 учасників у кожній терапевтичній групі). Кількість учасників, включених до фармакокінетичного і статистичного аналізу: 110 (по 55 учасників у кожній терапевтичній групі). Кількість учасників, проаналізованих з міркувань безпеки у біоаналітичній лабораторії: 00. | | | | |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Первинна ціль: продемонструвати біоеквівалентність випробуваного препарату (Т) гідроксихлорохіну сульфату, таблеток по 200 мг, виробництва компанії «Іпка Лабораторіз Лімітед», Індія, і референтного препарату (R) Плаквеніл® (гідроксихлорохіну сульфату, таблеток по 200 мг) виробництва компанії «Санофі-Авентіс Данія А/С» після прийому після їди. | | | | |

| | |
|---|---|
| | Вторинна ціль: провести моніторинг безпеки і переносимості одноразової пероральної дози гідроксихлорохіну, таблеток по 200 мг, у здорових дорослих добровольців. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Відкрите, рандомізоване, одноперіодичне, паралельне, збалансоване дослідження біоеквівалентності у двох терапевтичних групах після перорального одноразового прийому препарату гідроксихлорохіну сульфату, таблеток по 200 мг, виробництва компанії «Іпка Лабораторіз Лімітед», Індія, та препарату Плаквеніл® (гідроксихлорохіну сульфату, таблеток по 200 мг) виробництва компанії «Санофі-Авентіс Данія А/С» здоровими дорослими добровольцями після їди. |
| 12. Основні критерії включення | Здорові дорослі чоловіки та/або невагітні жінки, які не годували груддю, віком від 18 до 45 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 (маса тіла у кг/(зріст у м) ²) включно, визнані здоровими за результатами попереднього фізикального огляду та клінічних лабораторних аналізів. У дослідженні брали участь добровольці, які відповідали усім цим критеріям включення та виключення. |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Гідроксихлорохіну сульфату таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг; серія №: CAL3003; дата виробництва: березень 2013 р.; термін придатності: лютий 2016 р.; доза: 200 мг; спосіб застосування: внутрішньо. |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Плаквеніл® (гідроксихлорохін) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг; серія №: 2W0042; термін придатності: травень 2015 р.; доза: 200 мг; спосіб застосування: внутрішньо. |
| 15. Супутня терапія | Не застосовно. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Дослідники статистично оцінювали нижчезазначені фармакокінетичні параметри за допомогою процедури «PROC GLM» статистичного програмного забезпечення «SAS®». |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Клінічні лабораторні аналізи: у ході скринінгу дослідники проводили учасникам лабораторні аналізи, пов'язані з безпекою (гематологічні, біохімічні, імунологічні випробування та аналіз сечі), знімали ЕКГ, робили рентгенографію грудної клітини (впродовж останніх 6 місяців) та визначали вміст алкоголю в крові; через 72 години після прийому дози учасникам проводили визначення лабораторних параметрів (гематологічні, біохімічні випробування та аналіз сечі). Перед включенням у дослідження проводили скринінг вмісту наркотичних препаратів у крові. Визначення алкоголю у крові всіх учасників проводили перед їх включенням у дослідження та перед відбиранням кожного зразка крові у амбулаторних умовах. У ході оцінки результатів, проведеної після завершення цього дослідження, всі відхилення лабораторних показників оцінили як незначущі або клінічно значущі. Відхилення лабораторних показників, оцінені дослідниками як клінічно значущі, зареєстрували у формі документування побічних реакцій. Дослідження повторювали, доки відзначені відхилення лабораторних показників не ставали незначущими або не поверталися до меж норми. |
| 18. Статистичні методи | Аналітична методика: зразки крові кількісно аналізували за допомогою валідованої методики РХ-МС/МС, розробленої |

| | <p>компанією «Клаєнза Рісборч Лімітед», Ахмедабад. Аналітичну методику валідували у діапазоні концентрацій гідроксихлорохіну від 2,000 до 500,0 нг/мл.</p> <p><i>Фармакокінетичний аналіз</i> Первинні фармакокінетичні параметри: AUC₇₂ і C_{max}. Вторинні фармакокінетичні параметри: T_{max}. Програмне забезпечення: професійне програмне забезпечення «WinNonlin®» та статистичне програмне забезпечення «SAS®». Кількість учасників, включених до фармакокінетичного аналізу: 110 осіб (по 55 учасників у кожній терапевтичній групі). Дослідники використовували отримані аналітичні дані для розрахунку наступних фармакокінетичних параметрів у ході некомпартментного аналізу за допомогою професійного програмного забезпечення «WinNonlin®»: первинні параметри: C_{max} і AUC₇₂; вторинний параметр: T_{max}.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|-----------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------|----------------------------------|----------|----------|--------|--------------------------|---------|--------|--------|----------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------|----------------------------------|----------|----------|--------|--------------------------|---------|--------|--------|
| <p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p> | <p>Здорові дорослі чоловіки та/або невагітні жінки, які не годували груддю, віком від 18 до 45 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 (маса тіла у кг/(зріст у м)²) включно, визнані здоровими за результатами попереднього фізикального огляду та клінічних лабораторних аналізів.</p> <p>У дослідженні брали участь добровольці, які відповідали усім цим критеріям включення та виключення.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>20. Результати ефективності</p> | <p>90 % довірчі інтервали співвідношення середніх геометричних значень логарифмічно трансформованих даних гідроксихлорохіну, отриманих для випробуваного і референтного препаратів, перебували у межах від 80,00 до 125,00 % для AUC₇₂ (91,66 %; 110,51 %) і C_{max} (85,19 %; 105,36 %) (як зазначено Європейською агенцією з лікарських засобів у «Примітці» до «Настанови з досліджень біоеквівалентності», виданої Комітетом з лікарських засобів [CHMP] у серпні 2010 р.).</p> <p>Таблиця 1: резюме фармакокінетичних даних для гідроксихлорохіну (n = 110); доза 200 мг (Референтний препарат: Плаквеніл® (гідроксихлорохін), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг) (n = 55)</p> <table border="1" data-bbox="533 1429 1497 1653"> <thead> <tr> <th>Фармакокін. параметр</th> <th>Середнє арифметичне значення</th> <th>Стандартне відхилення</th> <th>Коеф. варіації (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC₇₂ (нг · год./мл)</td> <td>4098,322</td> <td>1227,024</td> <td>29,940</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>211,383</td> <td>66,571</td> <td>31,493</td> </tr> </tbody> </table> <p>(Випробуваний препарат: гідроксихлорохіну таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг (n = 55)</p> <table border="1" data-bbox="533 1800 1497 2024"> <thead> <tr> <th>Фармакокін. параметр</th> <th>Середнє арифметичне значення</th> <th>Стандартне відхилення</th> <th>Коеф. варіації (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC₇₂ (нг · год./мл)</td> <td>4103,931</td> <td>1159,441</td> <td>28,252</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>202,177</td> <td>68,463</td> <td>33,863</td> </tr> </tbody> </table> | Фармакокін. параметр | Середнє арифметичне значення | Стандартне відхилення | Коеф. варіації (%) | AUC ₇₂ (нг · год./мл) | 4098,322 | 1227,024 | 29,940 | C _{max} (нг/мл) | 211,383 | 66,571 | 31,493 | Фармакокін. параметр | Середнє арифметичне значення | Стандартне відхилення | Коеф. варіації (%) | AUC ₇₂ (нг · год./мл) | 4103,931 | 1159,441 | 28,252 | C _{max} (нг/мл) | 202,177 | 68,463 | 33,863 |
| Фармакокін. параметр | Середнє арифметичне значення | Стандартне відхилення | Коеф. варіації (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC ₇₂ (нг · год./мл) | 4098,322 | 1227,024 | 29,940 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C _{max} (нг/мл) | 211,383 | 66,571 | 31,493 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Фармакокін. параметр | Середнє арифметичне значення | Стандартне відхилення | Коеф. варіації (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC ₇₂ (нг · год./мл) | 4103,931 | 1159,441 | 28,252 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C _{max} (нг/мл) | 202,177 | 68,463 | 33,863 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | <p>Таблиця 2: середні геометричні значення, співвідношення, 90 % довірчі інтервали, КВ для різних учасників (%) і активність, розраховані з логарифмічно трансформованих даних для випробуваного і референтного препаратів гідроксихлорохіну (n = 110) (по 55 учасників у кожній терапевтичній групі)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Фармакокін. параметр</th> <th>Середнє геометричне значення (випробуваний препарат)</th> <th>Середнє геометричне значення (референтний препарат)</th> <th>Співвіднош. (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC₇₂ (нг · год./мл)</td> <td>3946,197</td> <td>3921,033</td> <td>100,64</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>190,743</td> <td>201,328</td> <td>94,74</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Фармакокін. параметр</th> <th>90 % довірчі інтервали</th> <th>КВ для різних учасників (%)</th> <th>Активність</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC₇₂ (нг · год./мл)</td> <td>(91,66 %; 110,51 %)</td> <td>30,221</td> <td>0,9883</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>(85,19 %; 105,36 %)</td> <td>34,552</td> <td>0,9646</td> </tr> </tbody> </table> | Фармакокін. параметр | Середнє геометричне значення (випробуваний препарат) | Середнє геометричне значення (референтний препарат) | Співвіднош. (%) | AUC ₇₂ (нг · год./мл) | 3946,197 | 3921,033 | 100,64 | C _{max} (нг/мл) | 190,743 | 201,328 | 94,74 | Фармакокін. параметр | 90 % довірчі інтервали | КВ для різних учасників (%) | Активність | AUC ₇₂ (нг · год./мл) | (91,66 %; 110,51 %) | 30,221 | 0,9883 | C _{max} (нг/мл) | (85,19 %; 105,36 %) | 34,552 | 0,9646 |
|--|--|---|--|---|-----------------|----------------------------------|----------|----------|--------|--------------------------|---------|---------|-------|----------------------|------------------------|-----------------------------|------------|----------------------------------|---------------------|--------|--------|--------------------------|---------------------|--------|--------|
| Фармакокін. параметр | Середнє геометричне значення (випробуваний препарат) | Середнє геометричне значення (референтний препарат) | Співвіднош. (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC ₇₂ (нг · год./мл) | 3946,197 | 3921,033 | 100,64 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C _{max} (нг/мл) | 190,743 | 201,328 | 94,74 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Фармакокін. параметр | 90 % довірчі інтервали | КВ для різних учасників (%) | Активність | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC ₇₂ (нг · год./мл) | (91,66 %; 110,51 %) | 30,221 | 0,9883 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C _{max} (нг/мл) | (85,19 %; 105,36 %) | 34,552 | 0,9646 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 21. Результати безпеки | <p>Побічні реакції: дослідники збирали дані щодо побічних реакцій і документували їх у формі таблиць.</p> <p>Клінічні лабораторні аналізи: у ході скринінгу дослідники проводили учасникам лабораторні аналізи, пов'язані з безпекою (гематологічні, біохімічні, імунологічні випробування та аналіз сечі), знімали ЕКГ, робили рентгенографію грудної клітини (впродовж останніх 6 місяців) та визначали вміст алкоголю в крові; через 72 години після прийому дози учасникам проводили визначення лабораторних параметрів (гематологічні, біохімічні випробування та аналіз сечі). Перед включенням у дослідження учасникам проводили скринінг наркотичних препаратів к крові. Визначення алкоголю у крові всіх учасників проводили перед їх включенням у дослідження на перед відбиранням кожного зразка крові у амбулаторних умовах. У ході оцінки результатів, проведеної після завершення цього дослідження, всі відхилення лабораторних показників оцінили як незначущі або клінічно значущі. Лабораторні показники, оцінені дослідниками як клінічно значущі, реєстрували у формі документування побічних реакцій. Дослідження повторювали, доки відзначені відхилення лабораторних показників не ставали незначущими або не поверталися до меж норми.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 22. Висновок (заключення) | <p>З урахуванням отриманих результатів препарат гідроксихлорохіну сульфату, таблеток по 200 мг, виробництва компанії «Іпка Лабораторіз Лімітед», Індія, є біоеквівалентним препарату Плаквеніл® (гідроксихлорохіну сульфату, таблеткам по 200 мг) виробництва компанії «Санофі-Авентіс Данія А/С», Горсгольм, Данія, після прийому здоровими дорослими добровольцями після їди.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | <p>Підпис: [підписано]</p> <p>Прізвище: </p>  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |