

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):	<i>Лакозам®</i>
2. Заявник	ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»
3. Виробник	Дженефарм СА/ Generpharm SA
4. Проведені дослідження:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ні</li> </ul> <p><i>Зазначений лікарський засіб відноситься до генеричних препаратів, дослідження із доведеною еквівалентністю до референтного препарату проведені.</i></p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Генеричний однокомпонентний лікарський засіб</i>
2. Фармакологія:	Не застосовується
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується
3) фармакологія безпеки	Не застосовується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується
3. Фармакокінетика:	

1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується
2) всмоктування	Не застосовується
3) розподіл	Не застосовується
4) метаболізм	Не застосовується
5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується
3) генотоксичність: in vitro	Не застосовується
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується

дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується
б) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Не застосовується

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

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

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)	Лакозам®
2. Заявник	ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»
3. Виробник	Дженефарм СА/ Generhart SA
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проходила або планується реєстрація	Генеричний однокомпонентний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Звіт з клінічного дослідження: Проект № 16-003 відкрите, збалансоване, рандомізоване, однодозове, що включає два введення, два періоди та дві послідовності, нерестраційне дослідження Лакозаміду, таблетки, екстрії плієвовою оболонкою по 200 мг (Досліджуваний ЛЗ: Дженефарм С.А, Трецій) та Вімат, таблетки, екстрії

	п'єєковоо оболонкою по 200 мг (ПЗ Порівняння: ЮСБ Фарма С.А, Бельгія) на здорових добровольцях натще.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Період I: з 12 травня 2016 по 18 травня 2016 Період II: з 12 травня 2016 по 23 травня 2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Період I запланована: 24 фактична: 22  Період II: запланована: 22 фактична: 22
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: оцінка біоеквівалентності лікарського засобу Лактозамід/Лактозам таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 200 мг, виробництва Дженефарм С.А, Греція та Вітат, таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 200 мг (ЮСБ Фарма С.А., Бельгія) при прийомі здоровими дорослими суб'єктами натще.  Вторинні цілі клінічного випробування: моніторинг безпеки та переносимості препарату.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, односторове, що включає два введення, два періоди та дві послідовності, перехресне
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої статі віком від 18 до 45 років (включно) без шкідливих звичок.
13. Досліджуваний лікарський засіб,	Лактозамід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 200 мг

спосіб застосування, сила дії	Спосіб застосування:  Доза: 1 таблетка по 200 мг.  Шлях введення: перорально натще.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Вітам, таблетки, екритні пілєвового оболонкою по 200 мг  Спосіб застосування:  Доза: 1 таблетка по 200 мг.  Шлях введення: перорально натще.
15. Супутня терапія	Супутня терапія не застосовувалася.
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінку біоеквівалентності проводили шляхом порівняння фармакокінетичних параметрів досліджуваного препарату Лактозамід, таблетки, екритні пілєвового оболонкою по 200 мг та референтного препарату Вітам, таблетки, екритні пілєвового оболонкою по 200 мг  Препарати вважаються біоеквівалентними якщо 90 % довірчий інтервал для співвідношення позарифмічно перетворених фармакокінетичних величин $AUC_{0-4}$ і $C_{max}$ для досліджуваного препарату та референтного лікарського засобу знаходиться в діапазоні прийнятності від 80.00% до 125.00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека була оцінена від періоду скринінгу до кінця дослідження. Оцінку проводили за допомогою клінічних обстежень, оцінки життєво важливих показників, електрокардіограми (ЕКГ), рентгенографії, клінічних лабораторних параметрів (наприклад, біохімії, гематології, імунології та аналізу сечі), суб'єктивної симптоматики шляхом фіксування та моніторингу побічних реакцій.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів проводився за допомогою процедури PROC GLM SAS® (SAS Institute Inc., США) версії 9.4.  Для оцінки біоеквівалентності Ln-перетворені фармакокінетичні параметри $C_{max}$ та $AUC_{0-4}$ піддавали дисперсійному аналізу (ANOVA).

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Параметри	Значення (для нетрансформованих параметрів)	
	24 досліджуваних	22 досліджуваних (звершили усі фази дослідження)
Раса	Азійська	Азійська
Стать	Чоловіча	Чоловіча
Вік (років)	29,1 ± 5,39	29,6 ± 5,39
Вага (кг)	59,33 ± 6,814	62,189 ± 6,3111
Зріст (см)	167,3 ± 5,79	166,5 ± 5,14
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	22,48 ± 2.415	22,46 ± 2.400

20. Результати ефективності

Середні фармакокінетичні параметри лактозаміду для референтного продукту-В (Віміат, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 200 мг) та досліджуваного продукту-А (Лаккозамід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 200 мг) для 22 суб'єктів узгадані в наступних таблицях.

Таблиця А: Описові статистичні дані для Лаккозаміду (n = 22)

Фармакокінетичні параметри	Значення	
	Досліджуваний продукт-А	Референтний продукт-В
$T_{max}$ (г)	0,879 ± 0,6102	0,951 ± 0,6333
$C_{max}$ (нг/мл)	8126,7150 ± 1910,06703	7883,1749 ± 1853,34869
$AUC_{0-t}$ (нг·г/мл)	117849,2644 ± 15522,42863	120042,1723 ± 15173,42890
$AUC_{0-\infty}$ (нг·г/мл)	122283,7920 ± 16348,45549	125141,6245 ± 15805,64391

124

Кел ( $z^{-1}$ )	0,0486 ± 0,00659	0,0471 ± 0,00599
$t_{1/2}$ (г)	14,4947 ± 1,83745	14,9536 ± 1,85369
AUC %	3,603 ± 1,2142	4,077 ± 1,4008

Фармакокінетичні параметри	Логаритмічно перетворені фармакокінетичних параметрів			90% довірчий інтервал	
	Досліджуваний продукт-А	Референтний продукт-В	Співвідношення (A/B)%	Нижній	Верхній
Ст <sub>max</sub> (нг/мл)	7943,8480	7698,4879	103,19	95,19	111,85
AUC <sub>0-1</sub> (нг·г/мл)	116855,7030	119027,0259	98,18	95,32	101,11

## 21. Результати безпеки

Під час дослідження не було виявлено серйозних чи загрозливих життю побічних проявів. В цілому прояв не бажаних реакцій, як загалом такий такий пов'язаний з дослідницьким препаратом був низьким для обох періодів дослідження. Клінічно значущі лабораторні відхилення (були за документовані, як прояв побічних реакцій) оцінка безпеки клінічних лабораторних показників в після випробувальний період включав зниження рівня гемоглобіну (у суб'єкта 02, 4,3%) та зниження рівня червоних кров'яних тілець (у суб'єкта 01, 2.2%). Оскільки, дані відхилення були виявлені в після випробувальному аналізі безпеки, вони не могли бути віднесені, ні до досліджуваного лікарського засобу, ні до продукту порієняння. Таким чином, побічні прояви пов'язані з оцінкою безпеки клінічних лабораторних показників були віднесені до обох препаратів. В усіх випадках прояви побічних реакцій були класифіковані, як "легкі" та розглядалися, як ймовірно пов'язані з дослідницьким лікарським засобом. Досліджуваний засіб був визнаний безпечним та добре переносився під час прийому одноразової дози Лакосаміду 200 мг тієко покритими таблетками в здорових, дорослих, добровольців чоловічої статі на натще.



	<p>Під час дослідження не було зафіксовано смертельних випадків чи серйозних побічних реакцій. Однак, в загальному було виявлено 3 значущі побічних прояви в двох суб'єктах (суб'єкт № 11 та 15) в кінці дослідження.</p> <p>У суб'єкта номер 11 в після випробувальний період було відмічено зниження рівня гемоглобіну до 11.5 г/л (при нормальному рівні 13.0 – 18.0 г/л), який був відмічений, як 'легкий' та ймовірно був зв'язаний з дослідницьким препаратом. У суб'єкта номер 15 в значеннях лабораторних даних було відмічене зниження рівню гемоглобіну до 11.3 г/л (при нормальному рівні 13.0 – 18.0 г/л) і зменшення кількості червоних кров'яних тілець до <math>3.8 \times 10^{12}/л</math> (при нормальному рівні <math>4.5 - 5.5 \times 10^{12}/л</math>). Обидва побічних явища були класифіковані, як "легкі" та ймовірно були пов'язані з прийомом дослідницького засобу.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>90% довірчий інтервал для логарифмічно перетворених фармакокінетичних величин Ст<sub>0-1</sub> для співвідношення досліджуваного лікарського засобу та референтного знаходиться в діапазоні прийнятності від 80.00% до 125.00%</p> <p>Отже, можна зробити висновок, що досліджуваний продукт Лактозамід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 200 мг та референтний продукт Вітамін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 200 мг є біоеквівалентним за швидкістю та ступеня абсорбції.</p>

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

 (підпис)  
П. І. Б.