

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):	Левотироксин Еспарма® (25 мкг або 50 мкг або 100 мкг)				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	<input type="radio"/>	так	<input checked="" type="radio"/>	ні	Згідно з типом заявки (генерик) власні доклінічні дослідження не проводились.
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	
б) 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	
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 _____ (підпис)  _____ (П. І. Б.)

Додаток 30

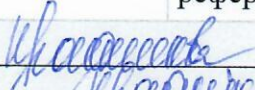
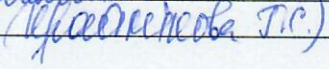
до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби,
що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію),
а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Левотироксин Еспарма® 25 мкг або 50 мкг або 100 мкг (таблетки, вкриті плівковою оболонкою)				
2. Заявник	Еспарма ГмбХ, Німеччина				
3. Виробник	- Ліндофарм ГмбХ, Німеччина (виробництво in bulk, первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії) - еспарма Фарма Сервісез ГмбХ (вторинне пакування)				
4. Проведені дослідження:	✓	так	о	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	LVX-PVE-09-ASP/16 БАЗОВЕ ВІДКРИТЕ, ПЕРЕХРЕСНЕ, З ДВОМА ПЕРІОДАМИ ТА ДВОМА ПОСЛІДОВНОСТЯМИ, БЛОЧНО-РАНДОМІЗОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ОДНОКРАТНИХ ДОЗ З МЕТОЮ ОЦІНКИ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ Левотироксину, таблеток 100 мкг (ВИПРОБУВАНА рецептура), ЩО ВВОДИВСЯ У ДОЗІ 600 мкг (ШІСТЬ ТАБЛЕТОК) порівняно з ТАКОЮ САМОЮ ДОЗОЮ ЕТАЛОННОЇ РЕЦЕПТУРИ (6 таблеток Левотироксину по 100 мкг) У ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК – ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ, ЗА УМОВИ ПРИЙОМУ НАТІЦЕ				
6. Фаза клінічного випробування	I (вивчення біоеквівалентності)				
7. Період проведення клінічного випробування	Залучення першого учасника дослідження: 02 грудня 2016 р. Завершення дослідження останнім учасником: 15 лютого 2017 р.				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Республіка Молдова				
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 110; залучено: 110; отримували досліджуваний ЛЗ: 108; пройшли				

	дослідження до кінця: 105; проаналізовано: 108; включено до статистичної оцінки фармакокінетичних даних згідно з протоколом: 104
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою дослідження була оцінка біоеквівалентності випробуваної рецептури відносно еталонного препарату після однократного перорального введення 6 таблеток (загальна введена доза – 600 мкг). Досліджувані лікарські засоби вводились натще здоровим добровольцям – чоловікам і жінкам. Здійснена оцінка біоеквівалентності ґрунтувалася на рівнях левотироксину (Т4) в плазмі. Ще однією важливою ціллю була оцінка безпеки після введення досліджуваних лікарських засобів та порівняння профілів переносимості.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було відкритим перехресним блочно-рандомізованим базовим дослідженням біоеквівалентності з двома лікарськими засобами, двома періодами та двома послідовностями, за участю здорових добровольців – чоловіків і жінок, які вживали випробуваний лікарський засіб натще. Учасники дослідження залишалися у дослідній клініці з вечора перед прийомом лікарського засобу і протягом періоду 24 години після його вживання, і перебували під медичним наглядом. Вони продовжували участь у дослідженні шляхом відвідування дослідної клініки через заплановані проміжки часу для амбулаторного відбору зразків крові (через 48 та 72 години після прийому препарату). Введення досліджуваного лікарського засобу здійснювалося у кожен з періодів дослідження у вигляді однократної пероральної дози, що складалася з шести таблеток левотироксину 100 мкг (які приймалися усі разом) Випробуваної або Еталонної рецептури (кожен учасник отримував досліджувані лікарські засоби згідно з послідовністю, передбаченою для нього у таблиці рандомізації).
12. Основні критерії включення	Включались чоловіки та жінки від 18 (повних років на момент скринінгу) до 50 років (включно), ВМІ від 18,5 до 29 кг/м ² (включно), що не палять або покинули палити мінімум за 2 роки до початку дослідження, здатні розуміти та виконати вимоги процедур та підписали форму інформованої згоди. Здорові за даними клінічної історії, фізикального огляду та лабораторних досліджень, 12-канального ЕКГ та рентгенологічного обстеження грудної клітини (передньо-задній вид). Також перевірялась нормальна функція щитовидної залози за допомогою визначення Т3, Т4, ТТГ (прийнятним вважалось коливання до 10% від норми). Суб'єкти погоджувались мінімум за 48 годин до дослідження

	<p>не вживати алкоголь та продукти, що містять метилксантини (чай, кава, шоколад, енергетичні напої), продукти звіробію та жувальну гумку.</p> <p>Вимоги для жінок: відсутність лактації, негативний тест на вагітність, застосування надійних негормональних методів контрацепції.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Левотироксин (левотироксин натрію), таблетки 100 мкг виробництва компанії «Ліндофарм ГмбХ» (Lindopharm GmbH), Німеччина; пероральний прийом 6 таблеток у вигляді однократної дози (600 мкг)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Левотироксин (левотироксин натрію), таблетки 100 мкг виробництва компанії «Кастом Фармасьютікалс Лтд.» (Custom Pharmaceuticals Ltd.), Велика Британія; пероральний прийом 6 таблеток у вигляді однократної дози (600 мкг)
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Чистий C_{max} та AUC_{0-t} (основні), T_{max} (вторинний), MRT та k_{el} (додаткові)
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки базувалась на огляді побічних реакцій та результатах фізикального огляду, лабораторних тестів та побічних ефектів
18. Статистичні методи	ANOVA
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки та жінки 18-50 років, BMI 18,5 – 29 кг/м ²
20. Результати ефективності	Статистичний аналіз відповідних фармакокінетичних даних, одержаних у цьому дослідженні, свідчить, що тестовий засіб (Левотироксин (левотироксин натрію), таблетки 100 мкг виробництва компанії «Ліндофарм ГмбХ»), Німеччина та референтний засіб (Левотироксин (левотироксин натрію), таблетки 100 мкг виробництва компанії «Кастом Фармасьютікалс Лтд.», Велика Британія) є біоеквівалентними (відповідають регуляторним критеріям прийнятності щодо біоеквівалентності для лікарських засобів з вузьким терапевтичним індексом).
21. Результати безпеки	У цьому дослідженні не сталося жодних серйозних небажаних явищ чи летальних випадків. Мало місце 10 несерйозних небажаних явищ. 6 були класифіковані Дослідником як явища легкого або середнього ступеня тяжкості та скороминучі, тоді як для інших чотирьох (4) інтенсивність та наслідки були класифіковані як «невідомі» (це були величини клінічних параметрів, зафіксовані поза нормальним діапазоном під час аналізів протягом періоду спостереження в учасників, які не повернулися до клініки для додаткових аналізів до нормалізації чи оцінки клінічної вагомості).

	<p>Зі 108 учасників, які одержали щонайменше одну дозу досліджуваних препаратів у цьому дослідженні, у восьми (8) виникали побічні явища.</p> <p>6 небажаних явищ сталися після введення референтного лікарського засобу (60 %), а 4 мали місце після введення тестового лікарського засобу (40 %).</p> <p>З 8 учасників, у яких виникали небажані явища, чотири (4) мали НЯ після введення референтного лікарського засобу (50 %), і чотири (4) мали НЯ після введення тестового лікарського засобу (50 %).</p> <p>Використаний статистичний критерій (критерій пропорції єдиної вибірки) не надав доказів будь-яких статистично вагомих відмінностей між референтним та тестовим засобами за частотою НЯ або пропорцією учасників випробування, у яких виникали НЯ.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>За даними статистичного аналізу зроблений висновок, що тестовий продукт є біоеквівалентним до референтного в умовах натще.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p> (підпис)</p> <p> (П. І. Б.)</p>