

**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	<b>СІНТОРІКС</b> , таблетки по 25 мкг, по 50 мкг, по 75 мкг, по 100 мкг, по 125 мкг, по 150 мкг <i>(левотироксин натрію)</i>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/>так    <input checked="" type="checkbox"/>ні    якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Даний лікарський засіб розроблявся як генеричний лікарський засіб до референтного препарату Еутирокс® таблетки 150 мкг (Мерк Сероно ГмбХ).</p> <p>Відповідно до статті 10.1 Директиви 2001/83 ЄС (з внесеними поправками) та Наказу МОЗ України від 26.08.2005 № 426 (діюча редакція) від заявника не вимагається проведення власних токсикологічних та фармакологічних випробувань, а надаються результати доклінічних досліджень референтного препарату, які викладені у відповідних розділах реєстраційного дос'є.</p>
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Доклінічні дослідження не проводились
2) вторинна фармакодинаміка	
3) фармакологія безпеки	
4) фармакодинамічні взаємодії	
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Доклінічні дослідження не проводились
2) всмоктування	
3) розподіл	
4) метаболізм	
5) виведення	
6) фармакокінетичні взаємодії	

(доклінічні)	
7) інші фармакокінетичні дослідження	Доклінічні дослідження не проводились
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Доклінічні дослідження не проводились
2) токсичність у разі повторних введень	
3) генотоксичність: in vitro	
in vivo (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	Доклінічні дослідження не проводились
7) додаткові дослідження токсичності:	Доклінічні дослідження не проводились

антигенність (утворення антитіл)	Доклінічні дослідження не проводились
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Доклінічні дослідження не проводились

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)

\_\_\_\_\_ (підпис)  
*Варієв А.В.*  
\_\_\_\_\_ (П. І. Б.)

## ЗВІТ про клінічне випробування


1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>СІНТОРІКС</b> , таблетки по 25 мкг, по 50 мкг, по 75 мкг, по 100 мкг, по 125 мкг, по 150 мкг (левотироксин натрію)
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	АТ «Фармак»
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" 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	Порівняльне рандомізоване двох-періодне відкрите перехресне дослідження біоеквівалентності разової дози Левотироксину натрію, таблетки 150 мкг (АТ «Фармак», Україна) порівняно з Еутирокс <sup>®</sup> , таблетки 150 мкг (власник РП: Мерк Сероно ГмбХ, Німеччина) у здорових добровольців натще.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 21.06.2022 по 23.08.2022
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Йорданія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 120 фактична: 100
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити біоеквівалентність досліджуваної пероральної форми Левотироксину натрію порівняно з референтною пероральною формою Еутирокс <sup>®</sup> .
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване двох-періодне перехресне дослідження біоеквівалентності разової дози в двох послідовностях з періодом відмивання 35 днів між дозами за участі 120 здорових добровольців натще.
12. Основні критерії включення	1. Здорові добровольці. 2. Пацієнти повинні утримуватись від статевих відносин, або використовувати прийнятну з медичної точки зору форму контрацепції (наприклад, внутрішньоматкова спіраль або подвійний бар'єрний метод). Для цілей цього дослідження всі жінки вважаються такими, що мають дітородний потенціал.

	<p>якщо вони не знаходяться в постменопаузі, біологічно або хірургічно стерильні (наприклад, гістеректомія, двостороння овариєктомія або перев'язка маткових труб) більше одного року.</p> <p>3. Вік 18-50 років (на день підписання Інформованої згоди).</p> <p>4. Індекс маси тіла від 18,5 до 30,0 кг/м<sup>2</sup> включно. (з мінімальною вагою тіла від 50 кг для чоловіків та 45 кг для жінок).</p> <p>5. Суб'єкт доступний протягом усього періоду дослідження та надав письмову інформовану згоду.</p> <p>6. Задовільний фізичний стан, або відхилення оцінені лікарем-дослідником як клінічно незначущі.</p> <p>7. Нормальне функціонування серцево-судинної, цереброваскулярної, шлунково-кишкової та дихальної систем.</p> <p>8. Показники життєдіяльності в межах норми, або відхилення оцінені як клінічно незначущі.</p> <p>9. Нормальні показники ЕКГ-дослідження.</p> <p>10. нормальні показники УЗД щитовидної залози в нормі.</p> <p>11. Некурці або колишні курці (людина, яка кинула курити щонайменше за 6 місяців до першого дозування).</p> <p>12. Негативний результат аналізів дихальних тестів на СО, зловживання алкоголем та наркотиками.</p> <p>Лабораторні критерії:</p> <p>1. Нормальні показники функції печінки та нирок.</p> <p>2. Усі результати лабораторного скринінгу в межах норми або оцінюються лікарем як клінічно незначущі.</p> <p>3. Нормальні рівні тиреотропного гормону (ТТГ), вільних Т3 та Т4.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Левотироксин натрію, таблетки 150 мкг (АТ «Фармак», Україна)</p> <p>Діюча речовина: левотироксин натрію</p> <p>Спосіб застосування: 4 таблетки перорально, запиваючи 240 мл води, у сидячому положенні у стані натще.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Еутирокс<sup>®</sup>, таблетки 150 мкг (Мерк Сероно ГмбХ)</p> <p>Діюча речовина: левотироксин натрію</p> <p>Спосіб застосування: 4 таблетки перорально, запиваючи 240 мл води, у сидячому положенні у стані натще.</p>
15. Супутня терапія	<p>Будь-яка супутня терапія заборонена за 14 днів до кожного введення досліджуваного препарату, а також протягом кожного періоду дослідження.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Біоеквівалентність досліджуваного та референтного лікарських засобів оцінювалася шляхом порівняння фармакокінетичних параметрів левотироксину натрію:</p> <p><math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-72}</math> та <math>T_{max}</math>.</p>

	<p>Препарати вважалися біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення логарифмічно перетворених середніх геометричних знаходились в межах 80,00%–125,00% для <math>C_{max}</math>, та 90.00%-111.00% для <math>AUC_{0-72}</math>, на основі скоригованого базового рівня* Левотироксину.</p> <p>* Вимірювання левотироксину після введення дози відповідно до базового рівня левотироксину коригували в кожному періоді для кожного суб'єкта. Базовий рівень було отримано із середнього значення трьох вимірювань левотироксину, зроблених перед дозуванням. Коли вимірювання перед дозуванням були нижче межі кількісного визначення, корекція базового рівня не проводилась.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, результати лабораторного обстеження, фізикального огляду, оцінка показників ЕКГ та показників життєво важливих функцій.
18. Статистичні методи	Фармакокінетичні параметри, що розглядаються, аналізували за допомогою ANOVA (дисперсійний аналіз) в межах 90% довірчого інтервалу для $L_n$ -трансформованих даних $C_{max}$ і $AUC_{0-72}$ для левотироксину.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці обох статей (жінок – 40 осіб, чоловіків – 80 осіб), віком від 18 до 49 років.
20. Результати ефективності	Дослідження з оцінки біоеквівалентності препарату Левотироксин натрію, таблетки 150 мкг (АТ «Фармак», Україна) до препарату порівняння Еутирокс® таблетки 150 мг (Мерк Сероно ГмбХ) показали, що після прийому натщесерце досліджуваного і референтного препаратів межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх сукупностей значень $AUC_{(0-72)}$ склали 98.51-107.72%, для $C_{max}$ – 96.57-102.79%. Отримані результати відповідають критерію біоеквівалентності 80,00-125,00% для $C_{max}$ та 90.00%-111.00% для $AUC_{0-72}$ .
21. Результати безпеки	<p>Були зареєстровані такі небажані явища: зубний біль, підвищення артеріального тиску, зниження ТТГ, підвищення вільного Т4, підвищення вільного Т3, підвищення АЛТ, підвищення АСТ, біль у горлі, головний біль, запаморочення, зниження лейкоцитів, зниження нейтрофілів, зниження тромбоцитів, каламутна сеча, наявність лейкоцитів у сечі, підвищення лейкоцитів (+1) у сечі, наявність у сечі видів Candida, непритомність під час венозної катетеризації, блювота, біль у правій нозі після падіння, підвищення еритроцитів у сечі та наявність гемоглобіну (+4) у сечі.</p> <p>Серйозних небажаних явищ не спостерігалось.</p>

22. Висновок (заключення)	Грунтуючись на результатах аналізу фармакокінетичних параметрів $AUC_{0-72}$ і $C_{max}$ Левотироксину натрію отриманих в дослідженні біоеквівалентності, та враховуючи порівнянню переносимість досліджуваного лікарського засобу, можна зробити заключення, що лікарський засіб Левотироксин натрію, таблетки 150 мкг (АТ «Фармак», Україна) є біоеквівалентним референтному препарату Еутірокс <sup>®</sup> , таблетки 150 мкг (Мерк Сероно ГмбХ).
---------------------------	---

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
Зарєєва А.В.  
\_\_\_\_\_  
(П. І. Б.)