

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	ЛНЕКОК, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно з пунктом 1 (підпунктом 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
2) проведені дослідження	о	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
Обґрунтування: 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 [зі змінами, чинна редакція]) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС власні доклінічні дослідження не надаються.					
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	-
6) 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	-
Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення)	<div style="text-align: center;">  <p>(підпис) Гуровська М.М. (П.І.Б.)</p> </div>




Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ЛІНЕКОК, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг			
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія			
3. Виробник	<i>Первинна та вторинна упаковка, контроль серії, випуск серії:</i> ФАРМАТЕН СА <i>Виробництво готової лікарської форми, первинна та вторинна упаковка, контроль серії, випуск серії:</i> ФАРМАТЕН ІНТЕРНЕШНЛ СА			
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	Рандомізоване, відкрите, збалансоване, два курси лікування, дві послідовності і два періоди одноразової дози, перехресне дослідження біоеквівалентності лінезоліду 600 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Pharmathen S.A., Греція, і ZYVOXID таблетки, вкриті плівковою оболонкою, що містять лінезолід 600 мг, Pfizer, Німеччина у здорових добровольців натщесерце. 11-VIN-172			
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності			
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: 09.07.2012 – 17.07.2012 р. Біоаналітична фаза: 19.07.2012 – 02.08.2012р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія			
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 28 Завершили обидва періоди дослідження згідно з протоколом: 27			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити та порівняти відносну біодоступність і, отже, біоеквівалентність Лінезоліду 600 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, фірми Pharmathen S.A., Греція, та ZYVOXID, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, що містять лінезолід 600 мг, фірми Pfizer, Німеччина, у здорових добровольців натщесерце. Вторинною ціллю була оцінка безпеки.			
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, два курси лікування, дві послідовності і два періоди одноразової дози,			

	перехресне дослідження біоеквівалентності.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 (включно) років з індексом маси тіла 18,5-30 кг/м ² . Суб'єкти були відібрані на основі лабораторних оцінок, історії хвороби, клінічного обстеження, рентгенівського знімка (P/A view), записів ЕКГ під час скринінгу та аналізу сечі на зловживання наркотиками, тесту на алкоголь у диханні та клінічного огляду в кожен період дослідження. Тест на β -ХГЛ на вагітність проводили лише для жінок під час скринінгу, а також перед кожним періодом. У суб'єкта не було звички палити протягом останнього року.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тестовий лікарський засіб (Т): Лінезолід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг. Перорально.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб (R): ZYVOXID [®] 600 mg film coated tablets Перорально.
15. Супутня терапія	Не застосовувалася
16. Критерії оцінки ефективності	На підставі 94,12% довірчого інтервалу для співвідношення геометричних найменших квадратів (T/R) для первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} робили висновок про біоеквівалентність між тестовим і референтним препаратами для лінезоліду натщесерце.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали шляхом аналізу побічних реакцій та результатів стандартних лабораторних обстежень.
18. Статистичні методи	Фармакокінетичні та статистичні аналізи проводились використовуючи розраховані часові профілі концентрації лінезоліду, були розраховано такі змінні: Первинні змінні: C_{max} і AUC_{0-t} Вторинні змінні: AUC_{0-inf} , T_{max} , K_{el} , $AUC_{\%Extrap_obs}$ і $t_{1/2}$ Статистичні тести, такі як ANOVA, середні значення найменших квадратів і різниця між тестовим та референтним препаратами, а також внутрішньосуб'єктна варіабельність були розраховані для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} для лінезоліду. Для фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} для лінезоліду було розраховано середнє геометричне найменших квадратів для Тестового (Т) і Референтного (R), його співвідношення (T/R)% і потужність. 94,12% довірчий інтервал при $\alpha=0,0294$ був розрахований

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>для співвідношення геометричних найменших квадратів (T/R) фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} для лінезоліду.</p>																							
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У дослідженні брали участь 28 здорових добровольців чоловічої та жіночої статі віком від 23 до 43 років; азіатської раси.</p>																							
	<p>Статистичний аналіз проводили для Ін-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} лінезоліду для суб'єктів, які завершили обидва періоди дослідження згідно з протоколом. Нижче наведено статистичні результати співвідношення геометричних найменших квадратів (T/R), внутрішньосуб'єктної варіабельності, 94,12% довірчого інтервалу для співвідношення геометричних найменших квадратів (T/R) і потужності для C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf}.</p> <table border="1" data-bbox="734 828 1436 1254"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр (Units)</th> <th colspan="3">Геометричне найменших квадратів та його співвідношення</th> <th rowspan="2">94.12% CI</th> </tr> <tr> <th>Test Product (T)</th> <th>Reference Product (R)</th> <th>(T/R) (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>15504.329</td> <td>14846.971</td> <td>104.43</td> <td>97.70% - 111.62%</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (hr*ng/mL)</td> <td>133682.890</td> <td>133326.250</td> <td>100.27</td> <td>95.85% - 104.89%</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-inf} (hr*ng/mL)</td> <td>136216.760</td> <td>136021.630</td> <td>100.14</td> <td>95.87% - 104.60%</td> </tr> </tbody> </table> <p>З наведеної вище таблиці можна виявити, що 94,12% довірчий інтервал для C_{max} і AUC_{0-t} знаходився в межах прийнятного діапазону біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.</p>	Параметр (Units)	Геометричне найменших квадратів та його співвідношення			94.12% CI	Test Product (T)	Reference Product (R)	(T/R) (%)	C_{max} (ng/mL)	15504.329	14846.971	104.43	97.70% - 111.62%	AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	133682.890	133326.250	100.27	95.85% - 104.89%	AUC_{0-inf} (hr*ng/mL)	136216.760	136021.630	100.14	95.87% - 104.60%
Параметр (Units)	Геометричне найменших квадратів та його співвідношення			94.12% CI																				
	Test Product (T)	Reference Product (R)	(T/R) (%)																					
C_{max} (ng/mL)	15504.329	14846.971	104.43	97.70% - 111.62%																				
AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	133682.890	133326.250	100.27	95.85% - 104.89%																				
AUC_{0-inf} (hr*ng/mL)	136216.760	136021.630	100.14	95.87% - 104.60%																				
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Життєво важливі ознаки (артеріальний тиск сидячи та частоту радіального пульсу) вимірювали перед введенням дози досліджуваних продуктів (вранці в день дозування) і через 1, 3, 6 та 13 годин після прийняття дози в кожному періоді. Життєві показники після введення дози вимірювали, коли суб'єкт у положенні сидячи протягом 45 хвилин після запланованого часу.</p> <p>Клінічне обстеження (показники життєдіяльності – артеріальний тиск сидячи, температура в ротовій порожнині, радіальна частота пульсу та частота дихання; фізичне обстеження та системне обстеження) проводили під час надходження та перед випискою в кожному періоді та наприкінці дослідження. Лікар із клінічних досліджень також проводив клінічне обстеження, коли будь-який суб'єкт повідомляв про побічну реакцію. Суб'єктів опитували щодо самопочуття під час клінічного</p>																							

	<p>огляду, запису життєво важливих ознак і під час амбулаторного забору зразків крові.</p> <p>Оцінку безпеки після дослідження (гематологічні та біохімічні параметри (SGOT, SGPT, білірубін, креатинін і сечовина)) проводили наприкінці дослідження. Суб'єкти під номерами 01, 26 і 21 повідомили про побічну реакцію під час дослідження. Побічна реакція не була ані небезпечною для життя, ані серйозною.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Тестовий препарат (Т) (Лінезолід 600 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Pharmathen S.A., Греція) у порівнянні з Референтним препаратом (R) (ZYVOXID, що містить лінезолід 600 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Pfizer, Німеччина) відповідає критеріям біоеквівалентності щодо швидкості і ступеня абсорбції після введення разової дози.</p> <p>Як тестовий так і референтний лікарські засоби добре переносилися здоровими добровольцями. Впродовж дослідження не повідомлялося про випадки серйозних побічних реакцій.</p>
Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення)	<div style="text-align: center;">  <p>(підпис) Туровська М.М. (Д.І.Б.)</p> </div>