

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)	<i>Левіцитам® Асіно</i>
2. Заявник	<i>ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»</i>
3. Виробник	<i>ТОВ «Фарма Старт»</i>
4. Проведені дослідження:	<ul style="list-style-type: none"> • так ○ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Генеричний лікарський засіб</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p><i>Рандомізоване, відкрите, з введенням однієї дози, з двома прийомами та двома періодами, перехресне дослідження з вивчення біоеквівалентності лікарського засобу Левіцитам 500 N, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (ТОВ «Асіно Україна») у порівнянні з лікарським засобом Keppra® 500 mg, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (USB Pharma SA) на дорослих здорових добровольцях чоловічої та жіночої статі в умовах натще.</i></p> <p><i>Protocol №: 788/20</i></p>

	<i>QUINTA №: 788/20</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Дослідження біоеквівалентності</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Період I: з 10 січня 2022 по 13 січня 2022</i> <i>Період II: з 22 січня 2022 по 25 січня 2022</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Чеська Республіка</i>
9. Кількість досліджуваних	<i>30 суб'єктів почали дослідження, 29 суб'єктів закінчили дослідження (суб'єкт № 5 залишив дослідження під час періоду відмивання).</i>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<i>Основною метою дослідження була оцінка біоеквівалентності досліджуваного лікарського засобу по відношенню до референтного препарату на здорових добровольцях в умовах натще.</i> <i>Вторинною ціллю дослідження була оцінка безпеки та переносимості левітерацетаму на здорових добровольцях в умовах натще.</i>
11. Дизайн клінічного випробування	<i>Одноцентрове, з однократним введення дози, з двома прийомами та двома періодами, з двома послідовностями, лабораторно засліплене, рандомізоване, відкрите, перехресне дослідження в умовах натще.</i>
12. Основні критерії включення	<i>1. Здорові чоловіки та невагітні жінки, які не годують грудьми, віком ≥ 18 та ≤ 55 років (у день інформованої згоди). Кавказька раса. 2. Некурящий або колишній курець (який кинув палити принаймні за 6 місяців до першого прийому). 3. Індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,5$ та ≤ 30 кг/м² включно (у день скринінгу). 4. Суб'єкт доступний для всього дослідження та надав письмову Інформовану згоду. 5. Суб'єкти з хорошим здоров'ям, що визначається шляхом обстеження історії хвороби, медичного огляду, оцінки показників життєдіяльності (частота пульсу, систолічний і діастолічний артеріальний тиск, температура тіла) та ЕКГ у 12 відведеннях. Незначні відхилення за межі контрольних діапазонів будуть прийнятними, якщо вважатимуться дослідником клінічно незначними.</i>

6. Усі результати лабораторного скринінгу в межах норми або визнані дослідником як клінічно незначні. Незначні відхилення за межами діапазону будуть прийнятними, якщо вони не вважаються дослідником, як клінічно значні.

7. Застосування високоефективних засобів контрацепції протягом усього дослідження як жінками, так і чоловіками.

8. Чеське громадянство

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Левіцитам®Асіно, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг перорально

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії

Керпра® 500 mg, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг Перорально

15. Супутня терапія

Відповідно до протоколу дослідження, не дозволялось вживати жодних призначених ліків протягом 28 днів до першого дозування (окрім контрацептивів) та вживання безрецептурних препаратів, таких як: вітамінів чи препаратів з рослинними складниками, дієтичних добавок протягом 14 днів також до першого дозування. Обмеження діяли протягом тривалості всього дослідження (аж до завершальних процедур).

16. Критерії оцінки ефективності

Для оцінки ефективності використовувалися первинні фармакокінетичні параметри, такі як $AUC_{(0-t)}$, C_{max} . Додатково визначалися такі фармакокінетичні параметри, як $AUC_{(0-\infty)}$, t_{max} , $t_{1/2}$, λ_z та AUC_{res} , де:

$AUC_{(0-t)}$ – площа під кривою концентрація/час з моменту введення лікарського засобу до останньої точки, що визначається (t)

$AUC_{(0-\infty)}$ – площа під кривою концентрація/час, екстрапольована до нескінченності

C_{max} – максимальна концентрація у плазмі крові

t_{max} – час максимальної концентрації препарату у плазмі

$t_{1/2}$ – період напіввиведення

λ_z – константа швидкості елімінації

AUC_{res} – залишкова площа $AUC_{res} = 100 (AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)}) / AUC_{(0-\infty)}$ (%)

17. Критерії оцінки безпеки

Оцінка безпеки відбувалася шляхом оцінки лабораторних даних, життєво важливих показників та збором інформації щодо побічних реакцій.

18. Статистичні методи

Проводився дисперсійний аналіз (ANOVA), модель якого включала зафіксований вплив послідовності, суб'єкта вкладеного в послідовність,

період, та лікування (для прикладу лікарська форма), як джерело розбіжності. Значущість впливу послідовності була протестована, використовуючи суб'єкт, вкладений в послідовність, як похибка. Використовувався 5% рівень значущості. Кожний аналіз розбіжностей включав підрахунок найменших квадратів (LSM), оцінку отриманих скорегованих відмінностей між значеннями лікування та стандартною похибкою пов'язаними з цими відмінностями. Вищезазначений статистичний аналіз був виконаний з використанням програми SAS® (General Linear Model procedure).

Додатково був виконаний, не параметричний тест Wilcoxon і тест медіани ефекту лікування для t_{max} .

90% довірчий інтервал, відсоткове співвідношення значень (Test/Ref), були підраховані для кожного параметра, використовуючи LSM значення.

В статистичному аналізі використовувались логарифмічно перетворенні данні геометричних значень.

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

	Усі досліджувані (N = 30)	Чоловіки (N=17)	Жінки (N=13)
Вік (\pm CB)	34,8 (\pm 8,7)	31,9 (\pm 7,0)	38,1 (\pm 9,5)
ІМТ (\pm CB) (кг/м ²)	24,5 (\pm 3,0)	24,6 (\pm 3,5)	24,4 (\pm 2,4)

20. Результати ефективності

Досліджуваний препарат при порівнянні з референтним препаратом відповідає критеріям біоеквівалентності по відношенню до $AUC_{(0-t)}$ і C_{max} для леветірацетаму в умовах натще згідно з критеріями, встановленими у протоколі.

21. Результати безпеки

Один (1) суб'єкт зазнав дві (2) помірні побічні реакції (ПР) протягом дослідження. Жодна побічна реакція не вважалася пов'язаною з досліджуваним або референтним препаратом. Серйозних побічних реакцій (СПР) не виявлено.

22. Висновок (заключення)

Для оцінки біоеквівалентності досліджуваного та референтного препаратів використовували фармакокінетичні параметри $AUC_{(0-t)}$ та C_{max} леветірацетаму.

Результати підтвердили, що 90% довірчі інтервали досліджуваного та референтного препаратів для співвідношення геометричних найменших квадратів для $AUC_{(0-t)}$ та C_{max} знаходилися в межах допустимості біоеквівалентності 80,00 %-125,00 %.

Біоеквівалентність між досліджуваним препаратом (Левіцитам 500 N, таблетки, вкриті плівковою оболонкою 500 мг) та референтним препаратом (Керрга® 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою 500 мг) було продемонстровано в цьому дослідженні.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



_____ (підпис)

Сороколетова А.Б.


_____ (П. І. Б.)

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>Левіцетам® Асіно</i>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Генеричний лікарській засіб</i>
2) проведені дослідження	<input type="radio"/> так <input checked="" type="radio"/> ні якщо ні, обґрунтувати
	<p>Обґрунтування: <i>Лікарський засіб є генерик.</i> <i>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 26.08.2005 № 426 (із змінами, чинна редакція) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС доклінічні дослідження не вимагаються.</i></p>
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Літературні дані
2) вторинна фармакодинаміка	Літературні дані

3) фармакологія безпеки	Літературні дані
4) фармакодинамічні взаємодії	Літературні дані
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Літературні дані
2) всмоктування	
3) розподіл	Літературні дані
4) метаболізм	Літературні дані
5) виведення	Літературні дані
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Літературні дані
7) інші фармакокінетичні дослідження	Літературні дані
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Літературні дані
2) токсичність у разі повторних введень	Літературні дані
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Літературні дані
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Літературні дані
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	Літературні дані
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Літературні дані
додаткові дослідження	Літературні дані

5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Літературні дані
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Літературні дані
ембріотоксичність	Літературні дані
пренатальна і постнатальна токсичність	Літературні дані
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Літературні дані
6) місцева переносимість	Літературні дані
7) додаткові дослідження токсичності:	Літературні дані
антигенність (утворення антитіл)	Літературні дані
імунотоксичність	Літературні дані
дослідження механізмів дії	Літературні дані
лікарська залежність	Літературні дані
токсичність метаболітів	Літературні дані
токсичність домішок	Літературні дані
інше	Літературні дані
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) <u>Сороколетова А.Б.</u> (П. І. Б.)