

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):	ЦЕТРИЛЕВ ОДТ (CETRILEV ODT), таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині (Міжнародна непатентована назва: левоцетиризин)			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб			
2) проведені дослідження	○	так	●	<p style="text-align: center;">Ні</p> <p style="text-align: center;">якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Препарат ЦЕТРИЛЕВ ОДТ (CETRILEV ODT), таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині (Міжнародна непатентована назва: левоцетиризин), генеричний лікарський засіб, виробництва Атена Драг Делівері Солюшнз ПБТ. ЛТД., Індія, заявник Євро Лайфкер Прайвіт Лімітед, Індія, подається на державну реєстрацію за типом Заяви та Реєстраційної форми на генеричний лікарський засіб.</p>

Виробником не проводились власні доклінічні дослідження у відповідності до регуляторних вимог ЄС, США та України [1] до матеріалів реєстраційного досьє на генеричні лікарські засоби. Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості діючої речовини: левоцетиризину дигідрохлорид є добре відомими. Беручи до уваги, що зазначена діюча речовина відома більше 20 років та використовується у клінічній практиці більше 15 років, Заявник не надає ніяких додаткових доклінічних досліджень, окрім огляду фармакологічних та токсикологічних властивостей, описаних у наукових літературних джерелах.

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:

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	
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	<p>Препарат ЦЕТРИЛЕВ ОДТ (CETRILEV ODT), таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині (Міжнародна непатентована назва:</p>

левоцетиризин), генеричний лікарський засіб, виробництва Атена Драг Делівері Солюшнз ПВТ. ЛТД., Індія, є генеричним лікарським засобом, що доведено проведеним дослідженням:

«Відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне, у два періоди, з вивченням двох послідовностей одноразового перорального введення двох препаратів Левоцетиризину у таблетках по 5 мг у здорових дорослих людей в умовах голодування». З точки зору доказової медицини лікарські засоби Левоцетиризин, таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині (Атена Драг Делівері Солюшнз ПВТ. ЛТД.) з референтним препаратом КСИЗАЛ® (Хузалл®), таблетки по 5 мг, власник реєстраційного посвідчення: ЮСБ Фарма С.А. є взаємозамінними.

Виробником не проводились власні доклінічні дослідження у відповідності до регуляторних вимог ЄС, США та України [1] до матеріалів реєстраційного досьє на генеричні лікарські засоби. Надаємо огляд фармакологічних та токсикологічних властивостей левоцетиризину, які описані у наукових літературних джерелах.

Заявник (Євро
Лайфкер
Прайвіт Лімітед,
Індія)

(підпис)

Санджів Кумар Бхагат
(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 клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	ЦЕТРИЛЕВ ОДТ (SETRILEV ODT), таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині (Міжнародна непатентована назва: левоцетиризин)				
2. Заявник	Євро Лайфкер Прайвіт Лімітед, Індія				
3. Виробник	Атена Драг Делівері Солюшнз ПБТ. ЛТД., Індія				
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	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне, у два періоди, з вивченням двох послідовностей одноразового перорального введення двох препаратів Левоцетиризину у таблетках по 5 мг у здорових дорослих людей в умовах голодування Код дослідження: 896-14				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза 20/04/2015 – 30/04/2015 Біоаналіз 29/05/2015 - 09/06/2015				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість досліджуваних	Планувалося до включення: 24 Зареєструвалося: 25 (Subject Nos. 1001-1024 and X-1) Проаналізовано: 24 Кількість суб'єктів, включених для статистичного аналізу – 23				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти біодоступність та охарактеризувати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату у порівнянні з референтним препаратом у нормальних, здорових, дорослих добровольців в умовах голодування, та оцінити біоеквівалентність. Провести моніторинг безпеки та переносимості.				
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне, у два періоди та у дві послідовності дослідження біоеквівалентності.				
12. Основні критерії включення	Некурящі, не вживають алкоголь, здорові, дорослі добровольці віком від 18 до 45 років (обидва включно), які мають індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 кг/м ² (обидва включно), які змогли зрозуміти та дотримуватися процедури дослідження та, надавши свою письмову інформовану згоду, були зареєстровані для дослідження. У них не було жодних серйозних захворювань або клінічно значущих відхилень під час скринінгу, історії хвороби, клінічного обстеження, лабораторних оцінок, є показники 12-відведень ЕКГ та рентген грудної клітки (задньо-передній вид).				

	Жінки-добровольці, які або були хірургічно стерилізовані принаймні за 6 місяців до участі в дослідженні, або якщо вони були потенційно дітородними, використовували відповідний та ефективний подвійний бар'єрний метод контрацепції або внутрішньоматковий пристрій під час дослідження та мали негативний сироватковий тест на вагітність. Для участі в дослідженні були зареєстровані добровольці, які відповідали всім критеріям включення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ЦЕТРИЛІВ ОДТ, таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині Атена Драг Делівері Солюшнз ПВТ. ЛТД., Індія внутрішньо, одноразова доза 5 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	КСИЗАЛ® (Xyzall®), 5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою Виробник: Aesica Pharmaceuticals s.r.l. VIA PRAGLIA 15 10044 PIANEZZA (TO), Italie. Власник реєстраційного посвідчення: ЮСБ Фарма С.А. (UCB Pharma S.A., 420, RUE ESTENNE D'ORVES DEFENSE OUEST 92700 COLOMBES) внутрішньо, одноразова доза
15. Супутня терапія	Відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	Дослідження біоеквівалентності було відкритим, збалансованим, рандомізованим, перехресним, з двома курсами лікування, у два періоди і з двома послідовностями, з одноразовою пероральною дозою, за участю здорових дорослих людей натщесерце з періодом скринінгу 28 днів до введення першої дози ІЛП. У кожному досліджуваному періоді відбирали 20 зразків крові, включаючи один зразок крові перед введенням дози, відбирали від кожного суб'єкта для аналізу фармакокінетичного профілю досліджуваного, а також референтного препарату. Біоеквівалентність досліджуваного та референтного препаратів визначали за фармакокінетичними та статистичними параметрами. Фармакокінетичні параметри були розраховані за профілем залежності концентрації від часу за допомогою некомпартментної моделі з використанням програмного забезпечення WinNonlin® Professional версії 5.3 (Pharsight Corporation, США) для Левоцетиризину. Статистичне порівняння фармакокінетичних параметрів двох препаратів проводили за допомогою PROC GLM SAS® версії 9.3 (SAS Institute Inc., США) для оцінки біоеквівалентності обох препаратів.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Це було оцінено через клінічні обстеження, оцінку життєво важливих функцій, 12-відведень ЕКГ та рентген грудної клітки (задньо-передній вид), клінічні лабораторні параметри (наприклад, гематологія, біохімія, аналіз сечі, імунологічні тести та сироватка крові, тест на вагітність) і суб'єктивна симптоматика.
18. Статистичні методи	Для фармакокінетичних параметрів Левоцетиризину було розраховано та надано описову статистику. ANOVA, аналіз потужності та співвідношення для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ розраховувалися та повідомлялися для Левоцетиризину. Використання двосторонніх тестів на біоеквівалентність, 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх геометричних найменших квадратів між лікарськими формами розраховувалися та повідомлялися для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ для Левоцетиризину.

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

Некурящі, не вживають алкоголь, здорові, дорослі добровольці віком від 18 до 45 років (обидва включно), які мають індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 кг/м² (обидва включно), стан здоров'я яких було підтверджено медичним обстеженням та результатами лабораторних досліджень.

20. Результати ефективності

Біоеквівалентність досліджуваного препарату Т порівняно з референтним препаратом - R робиться, якщо 90% довірчий інтервал потрапляє у діапазон прийнятності, як визначено нижче для нетрансформованих фармакокінетичних параметрів для Левоцетиризину.

Параметри	Довірчий інтервал 90 %
C _{max} та AUC _{0-t}	80.00-125.00%

Усі статистичні аналізи Левоцетиризину проводили за допомогою PROC GLM SAS® Версія 9.3 (SAS Institute Inc., США).

Суб'єкт № 1017 (період I та II) мав концентрацію до введення дози > 5% C_{max}. Тому, дані цього суб'єкта були виключені з фармакокінетичного та статистичного аналізу згідно критеріям, що встановлені у протоколі. Проте результати, включно з цим суб'єктом, надаються для допоміжної інформації.

Фармакокінетичні параметри Левоцетиризину для досліджуваного продукту-Т і референтного препарату-Р підсумовані у наступній таблиці:

Описова статистика лікарських засобів для левоцетиризину (N = 23)

(За винятком суб'єкта № 1017 (період-I та II), чия концентрація до введення дози була >5% C_{max})

Параметри	Середнє значення ± SD	
	Досліджуваний препарат Т	Референтний препарат R
T _{max} (h)#	1.017 (0.500 – 2.000)	0.833 (0.500 – 2.000)
C _{max} (ng /mL)	269.762 ± 39.9558	297.000 ± 47.9780
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	2837.957 ± 558.1510	2884.194 ± 683.3989
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	2906.985 ± 602.1621	2960.519 ± 743.5774
λz (1/h)	0.087 ± 0.0155	0.086 ± 0.0195
t _{1/2} (h)	8.205 ± 1.4439	8.544 ± 2.3765
AUC_%Extrap_obs (%)	2.173 ± 1.3935	2.329 ± 1.9172

#T_{max} представлено середнім (мін.-макс.) значенням.

Відносні аналізи біодоступності (тобто середні геометричні найменші квадрати, відношення, 90% довірчий інтервал, внутрішньосуб'єктний CV та потужність) досліджуваного препарату-Т порівняно з референтним препаратом-Р для Левоцетиризину підсумовується у наступній таблиці:

Результати відносної біодоступності для левоцетиризину (N = 23)
(За винятком суб'єкта № 1017 (період I та II), у якого концентрація до введення дози була > 5% від C_{max})

Параметри	Середні геометричні найменші квадрати	Довірчий інтервал 90 %	CV (%)	Потужність (%)

	досліджуваний препарат-Т	референтний препарат-Р	співвідношення (Т/Р)%			
$\ln C_{\max}$	266.749	293.468	90.9	86.84 - 95.14	9.0	100.0
$\ln AUC_{0-t}$	2773.55 2	2815.24 3	98.5	94.76 - 102.42	7.7	100.0
$\ln AUC_{0-\infty}$	2835.01 6	2883.13 1	98.3	94.64 - 102.16	7.5	100.0

Результати відносної біодоступності для Левоцетиризину (N = 24) (Включаючи суб'єкта № 1017 (період I та II), концентрація якого до введення дози становила > 5% C_{\max})

Параметри	Середні геометричні найменші квадрати			Довірчий інтервал 90 %	CV (%)	Потужність (%)
	досліджуваний препарат-Т	референтний препарат-Р	співвідношення (Т/Р)%			
$\ln C_{\max}$	271.927	303.919	89.5	85.00 - 94.18	10.4	100.0
$\ln AUC_{0-t}$	2888.08 8	2943.63 8	98.1	94.48 - 101.88	7.6	100.0
$\ln AUC_{0-\infty}$	2959.08 7	3020.83 7	98.0	94.39 - 101.65	7.5	100.0

21. Результати безпеки

Під час проведення дослідження побічних явищ не було.

Продемонстровано біоеквівалентність між Левоцетиризином Атена, 5 мг, таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині (Атена Драг Делівері Солюшнз ПВТ. ЛТД.) і референтним препаратом КСИЗАЛ® (Xyzall®), 5 мг, таблетки (власник реєстраційного посвідчення: ЮСБ Фарма С.А.) у здорових, дорослих людей в умовах голодування. Досліджувані лікарські засоби є безпечними при застосуванні. З точки зору доказової медицини лікарські засоби Левоцетиризин Атена, 5 мг, таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині (Атена Драг Делівері Солюшнз ПВТ. ЛТД.) з референтним препаратом КСИЗАЛ® (Xyzall®), 5 мг, таблетки (власник реєстраційного посвідчення: ЮСБ Фарма С.А.) є взаємозамінними.

Заявник (Євро Лайфкер Прайвіт Лімітед, Індія)

(підпис)
Санджів Кумар Бхагат
(П. І. Б.)

