

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):	ПАРАФАСТ (PARAFAST), капсули м'які, (Міжнародна непатентована назва: парацетамол)				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	o	так	•	Ні	якщо ні, обґрунтувати
					<p>Препарат ПАРАФАСТ (PARAFAST), капсули м'які, (Міжнародна непатентована назва: парацетамол) генеричний лікарський засіб, виробництва Олів Хелскер, Індія, заявник Євро Лайфкер Прайвіт Лімітед, Індія, подається на державну реєстрацію за типом Заяви та Реєстраційної форми на генеричний лікарський засіб. Виробником не проводились власні доклінічні дослідження у відповідності до регуляторних вимог ЄС, США та України [1] до матеріалів</p>

реєстраційного
досьє на
генеричні
лікарські засоби.
Фармакодинаміч-
ні, фармакокіне-
тичні та
токсикологічні
властивості
діючої речовини:
парацетамол 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 токсиколо-
гічних
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: <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	<p>Препарат ПАРАФАСТ (капсули м'які), виробництва Олів Хелскер, Індія, є генеричним лікарським засобом, що доведено проведеним дослідженням: «Основне, відкрите, рандомізоване, збалансоване, подвійне, у двох періодах, у двох послідовностях, з разовою дозою, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності у порівнянні Парацетамол м'які, желатинові капсули, 500 мг, Олів Хелскер, Індія з Панаолом (Парацетамол), 500 мг, таблетки, вкриті оболонкою, ГлаксоСмітКлайн, Франція у здорових, дорослих людей в умовах голодування».</p>

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):	ПАРАФАСТ (PARAFAST), капсули м'які, (Міжнародна непатентована назва: парацетамол)				
2. Заявник	Євро Лайфкер Прайвіт Лімітед				
3. Виробник	Олів Хелскер, 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	Основне, відкрите, рандомізоване, збалансоване, подвійне, у двох періодах, у двох послідовностях, з разовою дозою, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності у порівнянні Парацетамол м'які, желатинові капсули, 500 мг, Олів Хелскер, Індія з Панаолом (Парацетамол), 500 мг, таблетки, вкриті оболонкою, ГлаксоСмітКлайн, Франція у здорових, дорослих людей в умовах голодування. Код дослідження: PAR/2018/1626				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	25/02/2019 – 26/03/2019 Звіт 25/06/2019				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість досліджуваних	Оцінка безпеки була проведена для тридцяти [30 (28 + 02 у режимі очікування)] добровольців				
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	Основне, відкрите, рандомізоване, збалансоване, подвійне, у двох періодах, у двох послідовностях, з разовою дозою, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності.				

<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Готовність дати інформовану згоду на участь у дослідженні. Розуміння сутності та мети дослідження та готовність дотримуватися вимог усієї процедури. Здорові дорослі добровольці будь-якої раси віком від 18 до 45 років (обидва включно). Індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,5$ кг / м² до $\leq 30,0$ кг / м², з мінімальною вагою 50 кг. Гемоглобін: $\geq 12,0$ гм% для чоловіків та $\geq 11,5$ гм% для жінок *. Відсутність маркерів захворювань на ВІЛ I та II, HBsAg, HCVAb та антиген тест P₂₄. Медичний огляд, лабораторні оцінки, які були клінічно незначущими. Відсутність будь-яких захворювань в історії хвороби або фізичне обстеження під час скринінгу. Проведено стандартну ЕКГ з 12 відведень. Зроблено рентген грудної клітки X-ray (P. A. view). Некурці. *Дослідження проводили тільки на чоловіках, оскільки жінки не виявили зацікавленості.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Парацетамол м'які, желатинові капсули, 500 мг, внутрішньо, одноразова доза</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Панадол (Парацетамол), 500 мг, таблетки, вкриті оболонкою внутрішньо, одноразова доза</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Відсутня</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Фармакокінетика: Фармакокінетичні параметри [C_{max}, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, T_{max}, %AUC_{extra}, K_{el} (λ_z) та $t_{1/2}$] розраховали для парацетамолу, щоб порівняти біодоступність після введення досліджуваних препаратів з даними, наданими ВА. Статистичний: Для статистичного аналізу включили добровольців, які виконують обидва періоди дослідження з оцінюваними даними. Безпека: Оцінку безпеки було проведено для всіх добровольців, які були залучені до дослідження.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Була оцінена з періоду скринінгу до кінця дослідження шляхом життєво важливих клінічних обстежень, клінічні лабораторні параметри та моніторинг самопочуття суб'єктів, симптомів та ознак для несприятливих явищ.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Використання PROC GLM у системі статистичного аналізу (SAS), дисперсійний аналіз (ANOVA) [фактори - лікування, період, послідовність, предмет (послідовність)] проводили на ln-transformed C_{max}, $AUC_{(0-t)}$ та $AUC_{(0-\infty)}$ для парацетамолу. Для всіх аналізів ефекти вважалися статистично значущими, якщо р-значення, пов'язане з статистикою тесту «F» була меншою або дорівнювала 0,05 для періоду та послідовності. Оскільки різницю між лікуваннями тестували з 90% довірчим інтервалом, ефект лікування розраховували з ANOVA, РК для будь-яких параметрів не розглядався. Довірчий інтервал 90% для коефіцієнта "Досліджуваний</p>

	<p>/ Референтний” розраховували на основі різниці середніх значень найменших квадратів від ANOVA C_{max}, $AUC_{(0-t)}$ та $AUC_{(0-\infty)}$. Добровольці № 11 та №25 завершили обидва періоди дослідження, але вони мали C_{max} у першій точці I та II періода. Статистичний аналіз був проведений за винятком цих добровольців. Однак був проведений додатковий статистичний аналіз, включаючи також цих добровольців.</p>															
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Всі добровольці, включені у дослідження, є нормальними, здоровими, дорослими добровольцями віком від 18 до 45 (обидва включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 - 30 кг / м² з мінімальною вагою 50 кг, індійці, чоловіки, стан здоров'я яких було підтверджено медичним обстеженням та результатами лабораторних досліджень.</p>															
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетика та статистичні дані: З двадцяти семи (27) добровольців (які закінчили обидва періоди дослідження), у одного добровольця № 16 спостерігали концентрацію дози понад 5% C_{max} у II періоді. Отже, його виключили з оцінки біоеквівалентності. № 11 та №25 завершили обидва періоди дослідження, але, вони мали першу точку C_{max} у I та II періодах. Спочатку був проведений статистичний аналіз за винятком добровольців № 11 та 25. Та додатковий статистичний аналіз, включаючи № 11 та №25. Після виключення добровольців, у яких перший момент часу C_{max}: Довірчі інтервали 90% для $AUC_{(0-t)}$ та C_{max} становили 95,69% до 105,62% та 84,95% до 117,09%, які лежать в межах біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%. T_{max} [медіана (діапазон)] становив 0,75 (0,50-2,50) для досліджуваного T та 0,50 (0,50-2,00) для референтного R. Хоча медіана T_{max} для тесту була трохи довшою, ніж контрольна, нижня межа діапазону була однаковою для досліджуваного та референтного препаратів. Більше того, всі добровольці мали T_{max} протягом 2 годин для досліджуваного та референтного препарату, за винятком двох добровольців, які мали T_{max} через 2,50 години після складання тесту. C_{max} досліджуваного біоеквівалентний референтному. Отже, ця незначна різниця в T_{max} не є клінічно значущою. Після включення добровольців, у яких перший момент часу C_{max}: Довірчі інтервали 90% для $AUC_{(0-t)}$ та C_{max} становили 97,32% до 107,57% та 87,74% до 118,44% відповідно, які лежать в межах біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%. З наведеної інформації можна зробити висновок, що м'які желатинові капсули, 500 мг парацетамолу (Досліджуваний препарат T) біоеквівалентні Панадолу® (парацетамолу) 500 мг, таблетки, вкриті оболонкою (Референтний препарат R) в умовах голодування. Таблиця 2.1 - Короткий огляд фармакокінетичних параметрів парацетамолу [T та R] після одноразового перорального прийому, що містить 500 мг парацетамолу в умовах голодування для добровольців, включених до статистичного аналізу:</p> <table border="1" data-bbox="518 1859 1508 2139"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичні параметри</th> <th colspan="2">Середнє геометричне (% CV) Середнє арифметичне ± SD</th> </tr> <tr> <th>(T) (n=24)</th> <th>(R) (n=24)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">C_{max} (µg/mL)</td> <td>7.806 (30.63)</td> <td>7.898 (31.54)</td> </tr> <tr> <td>8.177 ± 2.505</td> <td>8.266 ± 2.607</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">$AUC_{(0-t)}$ (µg.h/mL)</td> <td>23.941 (28.89)</td> <td>23.877 (26.10)</td> </tr> <tr> <td>24.761 ± 7.153</td> <td>24.624 ± 6.428</td> </tr> </tbody> </table>	Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне (% CV) Середнє арифметичне ± SD		(T) (n=24)	(R) (n=24)	C_{max} (µg/mL)	7.806 (30.63)	7.898 (31.54)	8.177 ± 2.505	8.266 ± 2.607	$AUC_{(0-t)}$ (µg.h/mL)	23.941 (28.89)	23.877 (26.10)	24.761 ± 7.153	24.624 ± 6.428
Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне (% CV) Середнє арифметичне ± SD															
	(T) (n=24)	(R) (n=24)														
C_{max} (µg/mL)	7.806 (30.63)	7.898 (31.54)														
	8.177 ± 2.505	8.266 ± 2.607														
$AUC_{(0-t)}$ (µg.h/mL)	23.941 (28.89)	23.877 (26.10)														
	24.761 ± 7.153	24.624 ± 6.428														

AUC _(0-∞) (µg.h/mL)	25.302 (28.98) 26.191 ± 7.591	25.115 (26.45) 25.934 ± 6.861
%AUC _{extra}	5.006 (37.47) 5.358 ± 2.008	4.732 (29.64) 4.917 ± 1.457
Kel (λz) (1/h)	0.2276 (26.12) 0.2353 ± 0.0615	0.2241 (21.96) 0.2296 ± 0.0504
t _{1/2} (h)	3.05 (28.54) 3.15 ± 0.90	3.09 (25.31) 3.18 ± 0.80
T _{max} (h)*	0.75 (0.50 - 2.50)	0.50 (0.50- 2.00)

* медіана (хв-макс)

Таблиця 2.2 - Оцінка відносної біодоступності парацетамолу [для Т у порівнянні з R] після одноразового перорального прийому, що містить 500 мг парацетамолу в умовах голодування (n = 24) [після виключення двох добровольців, C_{max}]:

Фармакокінетичні параметри	Співвідношення Геометричні з. (%)	90% довірчий інтервал	%CV
AUC _(0-t) (µg.h/mL)	100.53%	95.69% до 105.62%	9.95%
AUC _(0-∞) (µg.h/mL)	101.00%	96.16% до 106.07%	9.88%
C _{max} (µg/mL)	99.73%	84.95% до 117.09%	33.11%

Таблиця 2.3 - Оцінка відносної біодоступності парацетамолу [для Т у порівнянні з R] після одноразового перорального прийому, що містить 500 мг парацетамолу в умовах голодування (n = 26) [після включення добровольців, які вперше взяли точку C_{max}]:

Фармакокінетичні параметри	Співвідношення Геометричні з. (%)	90% довірчий інтервал	%CV
AUC _(0-t) (µg.h/mL)	102.32%	97.32% до 107.57%	10.56%
AUC _(0-∞) (µg.h/mL)	102.73%	97.75% до 107.95%	10.46%
C _{max} (µg/mL)	101.94%	87.74% до 118.44%	32.31%

21. Результати безпеки

Під час проведення дослідження не було жодних несприятливих подій. Під час дослідження не було зареєстровано жодної смерті та інших серйозних несприятливих подій. Під час обстеження життєво важливих ознак не спостерігалось клінічно значних відхилень від базових значень.

Препарати відносно добре переносились.

	<p>Продемонстровано біоеквівалентність між Парацетамолом м'які, желатинові капсули, 500 мг, Олів Хелскер, Індія і референтним препаратом Панадол (Парацетамол), 500 мг, таблетки, вкриті оболонкою, ГлаксоСмітКлайн, Франція у здорових, дорослих людей в умовах голодування.</p> <p>Досліджувані лікарські засоби є безпечними при застосуванні.</p> <p>З точки зору доказової медицини лікарські засоби Парацетамол м'які, желатинові капсули, 500 мг, Олів Хелскер, Індія з референтним препаратом Панадол (Парацетамол), 500 мг, таблетки, вкриті оболонкою, ГлаксоСмітКлайн, Франція є взаємозамінними.</p>
Заявник (Євро Лайфкер Прайвіт Лімітед, Індія)	<p>(підпис) <u>Санджів Кумар Бхагат</u> (П. І. Б.)</p> 