

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):	Ларфікс Рарід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/>	так	<input checked="" type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтуйте
<p>Лорноксикам є НПЗЗ, призначеним для лікування легкого та помірного болю, а також ревматоїдного артриту та остеоартриту. Протизапальна та знеболююча активність лорноксикаму пов'язана з його інгібіторною дією на синтез простагландинів і тромбоксану через пригнічення як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2. Це призводить до зменшення запалення, болю, лихоманки та набряку, які опосередковуються простагландинами.</p> <p>Згідно наказу МОЗ від 26.08.2005 № 426 (в редакції наказу МОЗ від 23.07.2015 № 460) для генеричних лікарських засобів результати власних доклінічних досліджень можуть не надаватися. Таким чином, жодних додаткових доклінічних досліджень заявником з лікарським засобом, що розглядається, не проводилось.</p>					
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується				
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується				
3) фармакологія безпеки	Не застосовується				
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується				
3. Фармакокінетика:					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується				
2) всмоктування	Не застосовується				
3) розподіл	Не застосовується				

4) метаболізм	Не застосовується
5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується
3) генотоксичність: in vitro	Не застосовується
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам)	Не застосовується

та/або оцінюється віддалена дія	
6) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Відповідно до типу поданої заяви (генеричний лікарський засіб) надання додаткових доклінічних досліджень не потребується. Лорноксикам не має ані генотоксичної, ані канцерогенної дії. Наявні доклінічні дані дозволяють припустити, що лорноксикам має безпечний фармакологічний профіль. Виробником надано огляд доклінічних даних, який ґрунтується на огляді профільних літературних джерел.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



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)	Ларфікс Рапід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг				
2. Заявник	ТОВ «Гледфарм ЛТД», Україна				
3. Виробник	Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Індія, Плот № М-3, Індор Спешел Ікономік Зоун, Фейз-ІІ, Пітампур, Діст. Дхар, Мадхья Прадеш, Пін 454774, Індія				
4. Проведені дослідження:	√	так		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, з одноразовою дозою, двома схемами лікування, двома послідовностями, двома періодами, перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності препарату Ларфікс Рапід, таблетки вкриті плівковою оболонкою, 8 мг, виробництва компанії «Кусум Хелтхкер Пвт Лтд», Індія, та лікарського засобу Ксефо Рапід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 8 мг, виробництва компанії «Такеда Лімітед», ЄС, у здорових, дорослих людей натще. Дослідження №: 094-20.				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності (фаза І)				
7. Період проведення клінічного випробування	З 13.10.2021 р. по 20.10.2021 р.				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 16 Фактична: 16				

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> - порівняти швидкість і ступінь всмоктування одноразової дози препарату Лорноксикам Рапід, таблетки 8 мг, виробництва компанії «Кусум Хелтхкер Пвт Лтд», Індія, та лікарського засобу Ксефо Рапід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 8 мг, виробництва компанії «Такеда Лімітед», ЄС, у здорових дорослих людей натще у рандомізованому перехресному дослідженні. <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - оцінити безпеку та переносимість одноразової дози препарату Лорноксикам Рапід, таблетки 8 мг при пероральному застосуванні здоровими дорослими людьми натще.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з одноразовою дозою, двома схемами лікування, двома послідовностями, двома періодами, перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності у здорових дорослих людей натще.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Суб'єкти повинні бути віком від 18 до 45 років (обидва роки включно). • Здатні і готові дати інформовану письмову згоду та дотримуватися вимог дослідження. • Суб'єкти, які вміють читати та писати та здатні ефективно комунікувати. • Індекс маси тіла (ІМТ) в межах 18,50–30,00 кг/м² і маса тіла не менше 50 кг. • Здорові особи за даними анамнезу, історії хвороби та загального клінічного огляду. • Відсутність серйозних захворювань. • Нормальні лабораторні показники або лабораторна оцінка в межах прийнятного біологічного референсного діапазону або аномальні лабораторні показники, які вважаються клінічно незначними та виконані протягом 21 дня до введення дози в період I даного дослідження. • Особи з нормальним ЕКГ у 12 відведеннях або з відхиленнями, які вважаються клінічно незначними. • Негативні антитіла до ВІЛ 1 і 2, поверхневого антигену гепатиту В, антитіла до гепатиту С і сифілісу. • Негативний аналіз сечі на препарати, що викликають залежність, опіати (морфін), барбітурати, бензодіазепіни, амфетамін, марихуану, ТГК і кокаїн (проводиться в день реєстрації протягом кожного періоду).

	<ul style="list-style-type: none"> Негативний аналіз сечі на алкоголь (проводиться в день реєстрації протягом кожного періоду). <p>Особи, які не курять або курять менше десяти сигарет на день.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний препарат: Ларфікс Рапід, таблетки вкриті плівковою оболонкою 8 мг (лорноксикам 8 мг).</p> <p>Спосіб застосування: перорально.</p> <p>Вміст активної речовини: 8 мг.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Референтний препарат: Ксефо Рапід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою 8 мг (лорноксикам 8 мг).</p> <p>Спосіб застосування: перорально.</p> <p>Вміст активної речовини: 8 мг.</p>
15. Супутня терапія	Супутня терапія суб'єктам не проводилась.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Щоб встановити біоеквівалентність, 90% довірчий інтервал для співвідношення для геометричних середніх, обчислених методом найменших квадратів, для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} повинен становити 80,00–125,00% для лорноксикаму.</p> <p>Фармакокінетичні параметри</p> <p>Первинні ФК параметри: C_{max} і AUC_{0-t}.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінку безпеки проводили на основі клінічних спостережень, які включали лабораторні дані під час скринінгу та в кінці дослідження. ЕКГ робили під час скринінгу. Оцінки побічних ефектів проводилися під час дослідження. Під час дослідження та під час оцінки безпеки після дослідження побічних явищ не спостерігалось.</p> <p>Скринінгова оцінка включала детальну історію хвороби та демографічні дані з наступним загальним медичним оглядом, фізичним обстеженням та лабораторними дослідженнями (гематологічні, біохімічні і серологічні, аналіз сечі (звичайна та мікроскопія)) та ЕКГ (під час скринінгу).</p> <p>Клінічний огляд проводився під час скринінгу, перед реєстрацією в кожному періоді та перед завершенням в кожному періоді.</p> <p>Життєвоважливі показники (артеріальний тиск лежачи, частота радіального пульсу, частота дихання*, температура тіла**) і оцінка самопочуття визначалися під час скринінгу, перед реєстрацією в кожному періоді, перед введенням препарату (від -02.00 до 00.00 год) та о 03.00, 06.00 та 11.00 год після дозування в кожному періоді (протягом \pm 60 хвилин від запланованого часу) і перед завершенням в кожному періоді.</p>

	Сканування сечі на предмет зловживання наркотиками (марихуана, амфетамін, барбітурати, кокаїн, бензодіазепіни та опіати-морфін) і аналіз сечі на алкоголь проводили в день реєстрації в кожному періоді. Під час дослідження через регулярні проміжки часу оцінювали самопочуття суб'єкта.												
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз проводився на основі даних, отриманих від суб'єктів, які пройшли два періоди дослідження. Статистичний аналіз проводили за допомогою статистичного програмного забезпечення SAS [®] версії 9.4.												
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: чоловіча. Вік: від 18 до 45 років (обидва роки включно). Раса: монголоїдна.												
20. Результати ефективності	90% довірчі інтервали, інтрасуб'єктний коефіцієнт варіабельності (CV) та потужність для логарифмічно перетворених C_{max} та AUC_{0-t} для лорноксикаму <table border="1" data-bbox="692 857 1485 1032"> <thead> <tr> <th>Фармако-кінетичний параметр</th> <th>Співвідношення T/R (%)</th> <th>90% довірчі інтервали (%)</th> <th>CV%¹ (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>99,89</td> <td>86.79 - 114.96</td> <td>22.86</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t}</td> <td>103,63</td> <td>95.21 - 112.8</td> <td>13.67</td> </tr> </tbody> </table>	Фармако-кінетичний параметр	Співвідношення T/R (%)	90% довірчі інтервали (%)	CV% ¹ (%)	C_{max}	99,89	86.79 - 114.96	22.86	AUC_{0-t}	103,63	95.21 - 112.8	13.67
Фармако-кінетичний параметр	Співвідношення T/R (%)	90% довірчі інтервали (%)	CV% ¹ (%)										
C_{max}	99,89	86.79 - 114.96	22.86										
AUC_{0-t}	103,63	95.21 - 112.8	13.67										
21. Результати безпеки	У цьому дослідженні побічних ефектів не було. В ході дослідження не було зареєстровано тяжких та серйозних побічних ефектів. Під час дослідження про летальні наслідки не повідомлялося. Таким чином, досліджуваний та референтний препарати були визнані безпечними і такими, що добре переносяться при введенні одноразової дози здоровим дорослим людям натще.												
22. Висновок (заклучення)	90% довірчий інтервал для співвідношення (T/R) геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, щодо основних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} для лорноксикаму знаходилися в межах діапазону біоеквівалентності 80,00–125,00% відповідно. На підставі отриманих результатів зроблено висновок, що препарат Ларфікс Рарід, таблетки вкриті плівковою оболонкою 8 мг є еквівалентним лікарському засобу Ксефо Рарід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 8 мг.												

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

