

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	ЛПАСЛІМ, розчин для ін'єкцій, 6 мг/мл				
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
<p>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.</p>					
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)	 (підпис) <u>Туровська М.М.</u> (П. І. Б.)



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ЛІРАСЛІМ, розчин для ін'єкцій, 6 мг/мл			
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія			
3. Виробник	Новокол Фармацевтікал оф Канада Інк., Канада (виробництво лікарського засобу та первинна упаковка); Ентафарма УАБ, Литва (вторинна упаковка); Профарма УАБ, Литва (контроль серій); Амбіофарм, Інк., США (контроль стабільності); СГС Норз Америка Інк., США (контроль стабільності); Фармадокс Хелскейр Лімітед, Мальта (контроль та випуск серії); Єврофайнс Проксі Лабораторіес Б.В., Нідерланди (контроль серії); КеВаРо ГРУП ЕООД, Болгарія (випуск серії)			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	ні	якщо ні, обґрунтувати
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.			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження для оцінки біоеквівалентності досліджуваного препарату Ліраглутид, розчин для ін'єкцій (6 мг/мл, 3 мл) у порівнянні з референтним препаратом Victoza®, розчин для ін'єкцій (ліраглутид [походження рДНК] 6 мг/мл, 3 мл); Novo Nordisk A/S) у здорових дорослих добровольців № 11987602			
6. Фаза клінічного випробування	I фаза			
7. Період проведення клінічного випробування	07.04.2021 – 26.04.2021			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	<ul style="list-style-type: none"> • Включено до дослідження: 24 • Включено до статистичного аналізу: 23 			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою дослідження була оцінка біоеквівалентності досліджуваного препарату Ліраглутид, розчин для ін'єкцій (6 мг/мл, 3 мл) порівняно з референтним препаратом Victoza® розчин для ін'єкцій (ліраглутид [походження рДНК] (6 мг/мл, 3 мл), що вводиться одноразово підшкірно здоровим дорослим чоловікам і жінкам.			

	Вторинною метою цього дослідження було оцінити безпечність та переносимість досліджуваних препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, двоперіодне, із застосуванням однієї дози, двома курсами лікування, двопослідовне, перехресне, базове дослідження за участю здорових дорослих добровольців натщесерце.
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 65 років (обидва включно), які мають індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 кг/м ² (обидва включно) і дали свою письмову інформовану згоду, були зареєстровані для дослідження. У них не було жодних клінічно значущих відхилень в оцінці стану здоров'я, проведеної під час скринінгу. Жінки-добровольці, які відповідали одному з наступних критеріїв: погодилися утримуватися від статевих контактів від скринінгу та принаймні протягом 4 тижнів після завершення дослідження, погодилися продовжувати використовувати надійний метод контрацепції (наприклад, презерватив зі сперміцидом, ВМС, гормональні контрацептиви) принаймні за 30 днів до початкової дози та протягом усього дослідження, були хірургічно стерильними (двостороння овариєктомія або гістеректомія, двостороннє перев'язування маткових труб або розміщення пристрою Essure® до 2018 року) принаймні за 3 місяці до початкової дози, були щонайменше 1 рік після менопаузи та мали задокументований рівень ФСГ ≥ 40 мМО/мл під час скринінгу, були зареєстровані для дослідження. Для участі в дослідженні були зареєстровані добровольці, які відповідали всім критеріям.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ліраглутид, розчин для ін'єкцій (6 мг/мл, 3 мл) Суб'єктам вводили дозу 0,6 мг (у вигляді підшкірної ін'єкції) багатодозовою попередньо заповненою шприц-ручкою
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Victoza® (ліраглутид [походження рДНК]), розчин для ін'єкцій (6 мг/мл, 3 мл) Суб'єктам вводили дозу 0,6 мг (у вигляді підшкірної ін'єкції) багатодозовою попередньо заповненою шприц-ручкою
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність досліджуваного продукту-Т порівняно з референтним продуктом-R встановлюється, якщо 90% довірчі інтервали

	<p>для Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів ліраглутиду C_{max} і AUC_{0-t} потрапляють в діапазон прийнятності від 80,00% до 125,00%.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до завершення дослідження. Оцінювали за допомогою клінічних оглядів, оцінки життєво важливих ознак, електрокардіограми в 12 відведеннях (ЕКГ), сироваткового тесту на вагітність (для жінок), дослідження ФСГ, моніторингу рівня глюкози в крові, клінічних лабораторних параметрів (наприклад, біохімії, гематології, аналізу сечі та імунологічних тестів), суб'єктивної симптоматики та моніторингу побічних реакцій.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Для фармакокінетичних параметрів ліраглутиду розраховано та надано описову статистику. Для ліраглутиду розраховується дисперсійний аналіз і аналіз співвідношення для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$. 90% довірчі інтервали для співвідношення геометричних середніх квадратів між лікарськими засобами розраховуються для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ для ліраглутиду.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Добровольці чоловічої та жіночої статі, віком від 22 до 65 років, за расовою приналежністю: європеїдна – 43,5 %, негроїдна – 30,4 %, змішана – 17,4 %, азіатська – 8,7 %</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Представлені результати показують, що всі критерії, використані для оцінки біоеквівалентності між двома препаратами, виконані. 90% довірчий інтервал для відносних середніх значень C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ для порівняльних препаратів знаходився у діапазоні біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Вісім (8) суб'єктів повідомили про дванадцять (12) побічних реакцій (ПР) під час проведення дослідження. Дев'ять ПР було зареєстровано в період I та три ПР – у період II дослідження. Сім (7) побічних реакцій було зареєстровано у суб'єктів після введення досліджуваного продукту-T і п'ять (5) ПР було зареєстровано у суб'єктів після введення референтного продукту-R. Усі ПР були легкого ступеня тяжкості.</p>

	<p>За всіма суб'єктами спостерігали до зникнення їх побічних реакцій, за винятком суб'єкта № 3017. Результати побічних реакцій для суб'єкта були невідомі.</p> <p>Причинно-наслідковий зв'язок оцінювали як віддалений/малоймовірний для чотирьох (4) ПР, як можливий для чотирьох (4) ПР і як імовірний для чотирьох (4) ПР.</p> <p>Під час проведення дослідження не було зареєстровано смертельних випадків, серйозних або значущих побічних реакцій.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>На основі результатів, отриманих у ході дослідження, можна зробити висновок, що досліджуваний препарат-Т у порівнянні з референтним препаратом-Р відповідає критеріям біоеквівалентності щодо C_{max} і AUC_{0-t} для ліраглутиду натщесерце відповідно до критеріїв, установлених у протоколі.</p> <p>Крім того, не спостерігалось різниці в 90% ДІ, отриманому за допомогою PROC MIXED і PROC GLM SAS® версії 9.4 (SAS Institute Inc., США), оскільки суб'єкти були однаково розподілені в обох групах лікування.</p> <p>Дані цього дослідження показали, що досліджуваний і референтний препарати добре переносилися.</p>
Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;"> (підпис) <u>Туровська М.М.</u> (П. Б. Б.)</p> <p style="text-align: center;"></p>