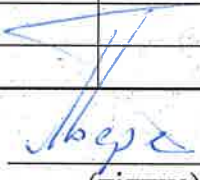


Додаток 29

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):	МЕДОКЛАВ, порошок для оральної суспензії, 250 мг/62,5 мг в 5 мл
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
<p>У заяві на МЕДОКЛАВ (амоксицилін/клавуланат калію) прийнято до уваги те, що лікарський засіб, заявлений на реєстрацію, по суті аналогічний до оригінального лікарського засобу (Аугментин), який вже продається у багатьох країнах ЄС та інших країнах більше ніж 10 років. Згідно зі статтею 10.1.(a)(iii) Директиви 2001/83/ЄС, від заявника не вимагається надання результатів фармакологічного та токсикологічного дослідження або результатів клінічних дослідження, якщо відповідний лікарський засіб по суті аналогічний до препарату, затвердженого в межах Співтовариства, і не менше ніж десять років продається в державі, що є членом Союзу, для якої подано заяву (так звана заява на «генеричний лікарський засіб»).</p> <p>Таким чином, стратегію доклінічних досліджень можна знайти в досьє оригінального препарату, що є у доступі компетентного органу, і на який було видано реєстраційне посвідчення на підставі повного досьє. Діючою речовиною, яка використовується для виробництва запропонованого лікарського засобу, є пероральна антибактеріальна комбінація, що складається з напівсинтетичного антибіотика амоксициліну та інгібітора бета-лактамази, клавуналату калію (калієва сіль клавуналової кислоти). Домішки та продукти розпаду повністю описані, і вони не перевищують стандартних норм. У цьому доклінічному огляді МЕДОКЛАВУ буде зроблено посилання на відповідну опубліковану наукову літературу з особливим акцентом на детальні фармакопейні статті, щоб забезпечити інтегровану та критичну оцінку фармакологічної, фармакокінетичної та токсикологічної оцінки лікарського засобу. Існує відповідність сучасним стандартним дослідницьким підходам щодо дизайну, проведення та аналізу цих досліджень.</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: 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	-
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	
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис)  <u>Береснев О.С.</u>  (П. І. Б.)</p>

Додаток 30

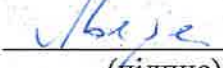
до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	МЕДОКЛАВ, порошок для оральної суспензії, 250 мг/62,5 мг в 5 мл
2. Заявник	«Медокемі ЛТД»
3. Виробник	«Медокемі ЛТД (Завод В)»
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
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, однодозове, перехресне, що складається з двох періодів, дослідження біодоступності двох різних препаратів амоксицилін/клавуналової кислоти на 24 здорових добровольцях, код дослідження: НХ001
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I: дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 9 березня 1998 року по 6 квітня 1998 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	запланована: 24 фактична: 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первиною метою цього дослідження є встановлення біоеквівалентності досліджуваних препаратів. Вторинною метою було визначення біодоступності та фармакокінетичних параметрів лікарського засобу МЕДОКЛАВ, порошок для оральної суспензії, 250 мг/62,5 мг в 5 мл (Моксиклав торговельна назва в країні заявника) досліджуваний препарат)) та Аугментан® Форте, порошок для оральної суспензії (референтний препарат).
11. Дизайн клінічного випробування	В цьому відкритому, рандомізованому, однодозовому, двосторонньому перехресному дослідженні біоеквівалентності оцінювали та статистично порівнювали фармакокінетичні параметри препаратів МЕДОКЛАВ,

	<p>порошок для оральної суспензії, 250 мг/62,5 мг в 5 мл та Аугментан® форте, порошок для оральної суспензії. Дослідження проводилося в клінічних умовах за участі двадцяти чотирьох (24) здорових суб'єктів, які палять та не палять, чоловіків та жінок віком від 18 до 50 років. У кожному з двох періодів пацієнтам вводили разову дозу 250 мг амоксициліну та 62,5 мг клавуланової кислоти або досліджуваного, або референтного препарату. Фаза вимивання між двома періодами становила сім (7) днів.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Волонтери європейської раси, як чоловіки так і жінки, віком від 18 до 50 років, курці та некурящі, залучались у дослідження з місцевого населення після підписання добровільної інформованої згоди.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>МЕДОКЛАВ, порошок для оральної суспензії, 250 мг/62,5 мг в 5 мл (Моксиклав торговельна назва в країні заявника)</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Аугментан® форте, порошок для оральної суспензії</p>
15. Супутня терапія	<p>Було заборонено вживати будь-які препарати за чотирнадцять (14) днів до початку дослідження (включно з оральними контрацептивами у жінок). Не дозволялось застосовувати жодних ліків за рецептом (включно з оральними контрацептивами у жінок) і жодних препаратів без рецепту поки пацієнт брав участь у дослідженні, за винятком необхідного лікування побічних явищ. До застосування бідь-якого супутнього препарату, необхідно було отримати консультацію у дослідника або його представника. Одне побічне явище лікувалось парацетамолом.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>AUC(0-inf), AUC<sub>z</sub>, AUC(0-8), C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, λ<sub>z</sub>, t<sub>1/2</sub>          Попереднє дослідження: основні показники стану організму, лабораторний скринінг, та ЕКГ.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Протягом усього дослідження: побічні явища. Фармакокінетичні параметри AUC (0-8), AUC (0-inf) та C<sub>max</sub> оцінювали за допомогою дисперсного аналізу (ANOVA) після логарифмічної попередньої трансформації, включно з послідовністю, пацієнтами у групі послідовностей, періодом та наслідками лікування. Спостерігали та оцінювали час t<sub>max</sub> на основі поетапної процедури випробування Коха разом з походженням непараметричних довірчих інтервалів за Мозесом</p>
18. Статистичні методи	
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса,	<p>Загалом в процесі дослідження були рандомізовані та отримували препарат 24</p>

тощо)	<p>здорових суб'єкта. В цілому суб'єкти вважались здоровими на підставі анамнезу, медичного обстеження, результатів лабораторних досліджень, ЕКГ та вимірювання основних показників стану організму. Всі залучені суб'єкти відповідали критеріям залучення і жоден із них не відповідав критеріям виключення. Детальна інформація попереднього анамнезу, медичного обстеження, лабораторних досліджень та основних показників стану організму, записаних під час періоду скринінгу, реєструвались у кожному окремому файлі суб'єкта та індивідуальній реєстраційній картки. Були рандомізовані та отримували лікування 10 жінок та 14 чоловіків з середнім віком 39,3 років (діапазон від 27 до 49 років), середній зріст становив 169 см (діапазон від 153 до 182 см) та середньою вагою тіла 67,2 кг (діапазон від 43,4 до 83,7 кг).</p>
20. Результати ефективності	<p>AUC<sub>inf</sub> для амоксициліну порівнювали між лікуванням для всіх 24 суб'єктів. Середнє геометричне відношення становило 102% з 90% довірчим інтервалом, який коливався від 97% до 107% і, таким чином, повністю знаходився в межах (80%, 125%) - інтервалу, який використовувався для позитивної оцінки біоеквівалентності. Середнє геометричне відношення для C<sub>max</sub> амоксициліну було 100% при (93%, 108%) при 90% довірчому інтервалі. Лікування також добре узгоджувалось стосовно клавуланової кислоти.</p> <p>Середнє геометричне відношення для AUC<sub>inf</sub>, що було розраховано з даних всіх 24 суб'єктів, становило 102% з 90% довірчим інтервалом, який коливався від 94% до 111%, і таким чином знаходився в межах прийнятності. Середнє геометричне співвідношення для C<sub>max</sub> клавуланової кислоти становило 102% з (93%, 111%) при довірчому інтервалі 90%.</p>
21. Результати безпеки	<p>Під час дослідження не спостерігалось жодних випадків смерті, інших значущих побічних або інших тяжких побічних явищ. Протягом дослідження сталося лише п'ятнадцять побічних явищ, сім після лікування А, та вісім після лікування В. Всі побічні явища були легкими або помірними. Це вказує на гарну переносимість обох лікарських засобів — досліджуваного та референтного.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Частота, тяжкість та структура побічних явищ, що виникли в ході дослідження, свідчать про хорошу переносимість як досліджуваного, так і</p>

	референтного препаратів. Усі залучені суб'єкти завершили випробування. Біоеквівалентність дуже чітко може бути продемонстрована стосовно обох діючих речовини складу.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 _____ (підпис)  <u>Береснів О.С.</u> (П. І. Б.)