

## Звіт про доклінічне дослідження

1. Торгова назва лікарського засобу (номер Реєстраційного посвідчення, якщо застосовується)	Цефіпракс-400
1) Тип лікарського засобу, запланований для реєстрації	Цефіксим таблетки ФСША 400 мг
<b>2. Фармакологія</b>	
1. Первинна фармакодинаміка	<p>Назва дослідження: Цефіксим – огляд антибактеріальної активності, фармакокінетичних властивостей та терапевтичного потенціалу.</p> <p>Підґрунтя дослідження: Цефіксим – це ефективний орально активний цефалоспорин із відносно довгим періодом напіввиведення, що дозволяє застосовувати спрощений режим лікування. Він є відповідною альтернативою цефаклору або амоксициліну при гострому середньому отиті і гострих інфекціях верхніх та нижніх дихальних шляхів і альтернативою амоксициліну або котримоксазолу при гострих неускладнених інфекціях сечових шляхів.</p>
2. Вторинна фармакодинаміка	Не застосовується
3. Фармакологія безпеки	<p>Назва дослідження: Антимікробна резистентність, яку виявляє <i>Neisseria gonorrhoeae</i>: серйозна глобальна проблема суспільного здоров'я у 21-му столітті</p> <p>Реферат дослідження наведено у Модулі 4.</p>
4. Фармакодинамічні взаємодії	--
<b>3. Фармакокінетика</b>	
1. Процедури аналізу та звіти про їх валідацію	<p>Назва дослідження: Антибактеріальна активність цефіксиму <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>, нового орального цефалоспорину</p> <p>Реферат дослідження наведено у Модулі 4, який пояснює значну антибактеріальну активність Цефіксиму (CFIX) <i>in vitro</i> проти клінічних ізолятів грам-негативних бактерій, включаючи індол-позитивні <i>Proteus spp.</i>, <i>E. cloacae</i>, <i>E. aerogenes</i>, <i>C. freundii</i> та <i>S. marcescens</i>, не чутливі до цефаклору або цефалексину.</p>
2. Абсорбція	<p>1) Назва дослідження: Аналіз ентерогепатичної циркуляції цефіксиму у щурів методом швидкого зворотного перетворення Лапласа (FILT)</p> <p>У цьому дослідженні оцінювали ентерогепатичну циркуляцію цефіксиму у щурів за допомогою програми нелінійного аналізу методом найменших квадратів, MULTI (FILT), в яке було включено швидке зворотне перетворення Лапласа (FILT). Обчислювали коефіцієнт вилучення (Fc) і середній час циркуляції (-tc); коефіцієнт вилучення (Fa) і середній час абсорбції (-tc) та коефіцієнт вилучення (Fb) і середній час транзиту (-tb).</p>

	<p>2) Назва дослідження: Клінічні фармакологічні аспекти цефіксиму у собак Визначали МІК Цефіксиму для референтних і клінічних ізолятів у собак. Кінетичний профіль лікарського засобу у сироватці був однаковим, із середньою Ст<sub>ах</sub>, відповідно, 3,36 і 4,76 мікрограм/мл для капсул та суспензії.</p> <p>3) Назва дослідження: Клінічна фармакологія цефіксиму у молочних телят Реферат дослідження наведено у Модулі 4.</p> <p>4) Назва дослідження: Дослідження фармакокінетики Цефіксиму у овець та великої рогатої худоби Результати свідчать про доцільність застосування цефіксиму у ветеринарії.</p> <p>5) Назва дослідження: Фармакокінетика цефіксиму після орального та внутрішньовенного застосування у собак: оцінка біодоступності для лікарського засобу показує нелінійне зв'язування із протеїнами сироватки Реферат дослідження наведено у Модулі 4.</p>
<b>3. Розподіл</b>	<p>1) Назва дослідження: Розподіл, метаболізм та виведення цефіксиму у вагітних та лактуючих щурів. Передача до плоду та грудного дитинча. Це дослідження показує, що експозиція плоду та грудного дитинча щурів до цефіксиму після введення препарату матері кількісно мала.</p> <p>2) Назва дослідження: Дослідження <i>in vitro</i> взаємодії при зв'язування з протеїнами Цефіксиму Результати дослідження демонструють користь процедур скринінгу <i>in vitro</i> зв'язування з протеїнами для вивчення потенційних міжпрепаратних взаємодій, які опосередковуються, принаймні частково, змінами зв'язування лікарського засобу з протеїнами.</p>
<b>4. Метаболізм</b>	1) Назва дослідження: Абсорбція, розподіл, виведення і метаболізм цефіксиму у щурів
<b>5. Виведення</b>	<p>Реферат дослідження наведено у Модулі 4.</p> <p>2) Назва дослідження: Екскреція із жовчю та виведення цефіксиму печінкою: експериментальне та клінічне дослідження Реферат дослідження наведено у Модулі 4.</p>
<b>6. Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)</b>	--
<b>7. Інші дослідження фармакокінетики</b>	--
<b>4. Токсикологія</b>	
<b>1. Токсичність одиничних доз</b>	У мишей, щурів, кролів та собак після внутрішньовенного, орального або підшкірного введення цефіксим показав мінімальну гостру токсичність, як для дорослих тварин, так і для новонароджених. Обчислювали значення LD <sub>50</sub> для Цефіксиму. Після орального застосування відмічали шлунково-кишкові розлади. Після внутрішньовенного введення летальних або сублетальних доз мишам і щурам відмічали розлади нирок.
<b>2. Токсичність повторних доз</b>	Дослідження підгострої та гострої довгострокової

	токсичності у щурів та собак після внутрішньовенного та орального введення Цефіксиму наведене у Модулі 4.
<b>3. Генотоксичність:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>In vitro</i></li> <li>- <i>In vivo</i> (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики)</li> </ul>	Цефіксим не викликав точкових мутацій у клітинах бактерій або ссавців, пошкоджень ДНК або пошкоджень хромосом <i>in vitro</i> і не виявляв кластогенного потенціалу <i>in vivo</i> у мікроядерцевому тесті на мишах. <i>In vitro</i> , цефіксим був неактивним у тесті хромосомних мутацій у мишей.
<b>4. Канцерогенність:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Довгострокові дослідження</li> <li>- Короткострокові дослідження та дослідження середньої тривалості</li> <li>- Додаткові дослідження</li> </ul>	Дослідження у тварин впродовж всього життя для оцінки канцерогенного потенціалу не проводилось.
<b>5. Репродуктивна токсичність та ембріотоксичність:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Вплив на фертильність та ранній розвиток ембріону</li> <li>- Ембріотоксичність</li> <li>- Пренатальна та постнатальна токсичність</li> <li>- Дослідження введення препарату потомству (статевонезрілим тваринам) та/або оцінка віддалених ефектів</li> </ul>	<p>Репродуктивні дослідження проводили у мишей та щурів при дозах, що до 40 разів перевищували дозу у людини і не виявили ознак шкідливого впливу Цефіксиму на плід. У щурів цефіксим у дозах до 25 вищих за терапевтичну дозу у дорослих не впливав на фертильність та репродуктивну функцію.</p> <p>Вплив на сперматогенез: Вплив цефіксиму на репродукцію оцінювали у мишей, щурів та кролів. Не відмічали жодних ембріотоксичних або тератогенних ефектів при оральних дозах 320 мг/кг, що у 400 разів перевищували дозу у людини.</p> <p>Тератогенні ефекти: Це лікарський засіб категорії В і дослідження у тварин не виявили жодного тератогенного ефекту.</p>
<b>6. Місцева переносимість</b>	Не застосовується
<b>7. Додаткові дослідження токсичності:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Антигенність (відповідь антитіл)</li> <li>- Імунотоксичність</li> <li>- Дослідження механізму дії</li> <li>- Лікарська залежність</li> <li>- Токсичність метаболітів</li> <li>- Токсичність домішок</li> <li>- Інше</li> </ul>	Не застосовується
<b>5. Висновки доклінічних досліджень</b>	Оскільки цей лікарський засіб є генеричною версією встановленої рецептури, не проводилися жодні додаткові доклінічні дослідження. Доклінічні характеристики лікарського засобу було встановлено за допомогою опублікованої літератури.

Заявник (власник Реєстраційного посвідчення)



*[Handwritten signature]*

(підпис)

*Гуашенко С.Г.*

(ім'я)

## Звіт про клінічне дослідження

1. Торгова назва лікарського засобу (номер Реєстраційного посвідчення, якщо застосовується)	Цефіпракс-400
2. Заявник	ХАОМА ХЕЛС КЕАР ПРАЙВЕТ ЛІМІТЕД (ХХКПЛ), Індія HAOMA HEALTH CARE PRIVATE LIMITED (HHCPL), India
3. Виробник	Сенс Лабораторіс Пвт. Лтд., Індія Sance Laboratories Pvt. Ltd., , India
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні      якщо ні, пояснити
1) Тип лікарського засобу, запланований для реєстрації	Цефіксим таблетки ФСША 400 мг
5. Повна назва звіту про клінічне дослідження, код КД	Звіт про дослідження біоеквівалентності Цефіксиму таблеток ФСША 400 мг Код дослідження: OS/CEFI/11-15/08
6. Фаза КД	Фаза 1
7. Період КД	від 04.01.2016 до 11.01.2016
8. Країни проведення КД	Індія
9. Кількість суб'єктів дослідження	планова: 24 фактична: 24
10. Мета і вторинні цілі КД	<b>Фармакокінетика:</b> Це дослідження було сплановане з метою порівняти швидкість, ступінь абсорбції та безпеку досліджуваного препарату Цефіксим таблетки ФСША 400 мг, що містить Цефіксим 400 мг виробництва Сенс Лабораторіс Пвт. Лтд., Індія та одиничну дозу відповідного референтного препарату: Супракс 400 мг (Цефіксим 400 мг) таблетки, що містить Цефіксим 400 мг від Астеллас Фарма, Нідерланди у 24 нормальних здорових суб'єктів чоловіків та жінок в умовах прийому натще.  <b>Безпека:</b> з метою моніторингу безпеки та переносимості одиничної дози Цефіксим таблеток ФСША 400 мг у 24 нормальних здорових суб'єктів чоловіків та жінок в умовах прийому натще.
11. Дизайн КД	Рандомізоване перехресне дослідження біоеквівалентності з відкритою міткою, одиничної дози, с двома схемами лікування, в двох періодах, із введенням досліджуваного препарату у 2 послідовностях.

<b>12. Основні критерії включення</b>	Здорові суб'єкти віком від 18 до 45 років (включно). (Для державного органу)- суб'єкти із ІМТ 18,5-24,99 кг/м <sup>2</sup> , проте із вагою тіла не менше 45 кг.									
<b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, дозування</b>	Цефіксим таблетки ФСША 400 мг (містять Цефіксиму 400 мг) Доза: - одна таблетка Спосіб застосування: орально (разом із 240 мл води) Номер серії: 227413001 Виробник: Сенс Лабораторіс Пвт. Лтд., Індія									
<b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, дозування</b>	Супракс 400 мг (Цефіксим) таблетки (містять Цефіксим 400 мг) Доза: - одна таблетка Спосіб застосування: орально (разом із 240 мл води) Номер серії: 143 Виробник: Астеллас Фарма, Нідерланди									
<b>15. Супутня терапія</b>	Дві послідовності									
<b>16. Критерії оцінки ефективності</b>	Первинні параметри фармакокінетики: - $C_{max}$ , $AUC_0$ , $AUC_{0-inf}$ оцінювали із визначенням % відношення і 90% ДІ обчислювали для лог-перетворених даних. Вторинні параметри фармакокінетики: - $T_{max}$ , $K_{el}$ , і $T_{1/2}$ оцінювали у порівнянні через обчислення % відношення між досліджуваним та референтним значеннями.									
<b>17. Критерії оцінки безпеки</b>	Клінічний огляд проводили при надходженні і при виписці. Основні показники життєдіяльності організму (артеріальний тиск у положенні сидячи, частота пульсу променевої артерії, частота дихання та температура тіла під пахвою) вимірювали при надходженні, перед отриманням дози досліджуваних засобів (на ранок дня дозування) та при виписці. Основні показники життєдіяльності (артеріальний тиск у положенні сидячи та частота пульсу променевої артерії) вимірювали і записували через 1, 2, 4 і 24 години після прийому дози протягом +30 хвилин від запланованого часу вимірювання. Клінічний огляд і вимірювання основних показників також проводили у інший час протягом дослідження, на розсуд лікуючого лікаря. ЕКГ записували для всіх суб'єктів при виході із кожного періоду дослідження.									
<b>18. Статистичні методи</b>	Лог-перетворені параметри фармакокінетики $C_{max}$ , $AUC_0$ , $AUC_{0-inf}$ проходили аналіз ANOVA із застосуванням узагальненої лінійної моделі (GLM), обчислювали 90% довірчі інтервали для різниці між досліджуваними та референтними середніми і дві односторонні перевірки гіпотези для висновку про біоеквівалентність. Статистичний аналіз проводили для фармакокінетичних параметрів Цефіксиму із використанням SAS Версії 9.1.3.									
<b>19. Демографічні характеристики популяції дослідження (стать, вік, раса, тощо)</b>	Здорові суб'єкти віком від 18 до 45 років (включно). Жінки не повинні були бути вагітними і не годувати груддю.									
<b>20. Результати ефективності</b>	<p style="text-align: center;"><b>Цефіксим</b> <b>Середні параметри ФК для двох періодів досліджуваного і референтного препаратів</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Параметри фармакокінетики</th> <th style="text-align: center;">Досліджуваний препарат (В) N = 24</th> <th style="text-align: center;">Референтний препарат (А) N = 24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;"><math>C_{max}</math> (мкг/мл)</td> <td style="text-align: center;">5,17</td> <td style="text-align: center;">5,48</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><math>AUC_{0-?}</math> (мкг х</td> <td style="text-align: center;">29,182</td> <td style="text-align: center;">31,836</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри фармакокінетики	Досліджуваний препарат (В) N = 24	Референтний препарат (А) N = 24	$C_{max}$ (мкг/мл)	5,17	5,48	$AUC_{0-?}$ (мкг х	29,182	31,836
Параметри фармакокінетики	Досліджуваний препарат (В) N = 24	Референтний препарат (А) N = 24								
$C_{max}$ (мкг/мл)	5,17	5,48								
$AUC_{0-?}$ (мкг х	29,182	31,836								

	год/мл)		
	AUC <sub>0-inf</sub> (мкг х год/мл)	31,004	33,192
	<b>90% довірчий інтервал для лог-перетворених даних</b>		
	<b>Параметри фармакокінетики</b>	<b>Критерії прийняття</b>	<b>Довірчий інтервал</b>
	LnC <sub>max</sub>	80 – 125%	88,637 – 99,793
	LnAUC <sub>0-?</sub>	80 – 125%	82,772 – 101,423
	LnAUC <sub>0-inf</sub>	80 – 125%	84,830 – 102,863
<b>21. Результати безпеки</b>	3 Суб'єкти повідомляли про побічні реакції, що могли викликати препарати у дослідженні. Всі суб'єкти завершили дослідження. У основних показниках життєдіяльності суб'єктів не було відмічено жодних значних аномалій або змін у групах досліджуваного або референтного препаратів. Було зроблено загальний висновок, що обидві рецептури у наведеній дозі безпечні для застосування і їхній профіль безпеки співставний.		
<b>22. Висновок</b>	<b>На основі даних про біоеквівалентність робиться висновок, що досліджуваний препарат Цефіксим таблетки ФСША 400 мг, що містить Цефіксим 400 мг від Сенс Лабораторіс Пвт. Лтд., Індія є біологічно еквівалентним референтному препарату Супракс 400 мг (Цефіксим 400 мг) таблетки, що містить Цефіксим 400 мг від Астеллас Фарма, Нідерланди у нормальних здорових суб'єктів чоловіків та жінок в умовах прийому натще. Досліджуваний і референтний препарати мали добру переносимість.</b>		

Заявник (власник Реєстраційного посвідчення)



*Александр* (підпис)

*Драшченко Л.Г.* (ім'я)