


Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	Капецитабін-Віста, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг, по 500 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
2) проведені дослідження	о	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
<p>Власні доклінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генериком із доведеною біоеквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу Кселода, 150 мг та 500 мг таблетки, вкриті оболонкою (згідно вимог 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 затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460).</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	-
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) Співак В.В. (П.І.Б.)</p>

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Капецитабін-Віста, таблетки, вкриті плівковою, по 150 мг та 500 мг				
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія				
3. Виробник	Ремедіка Лтд, Кіпр				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності двох пероральних лікарських засобів, що містять 500 мг капецитабіну (Caprecitabine 500 mg таблетки, вкриті плівковою оболонкою (PharOS - Pharmaceutical Oriented Services Ltd., Греція) та Кселода® 500 мг, вкриті плівковою оболонкою таблетки (Roche Registration Ltd., Великобританія). Багатоцентрове, відкрите, рандомізоване, одноразове, чотирьохкратна повторність перехресне дослідження у пацієнтів із пухлинами				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I				
7. Період проведення клінічного випробування	24.08.2010-28.04.2011				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Польща				
9. Кількість досліджуваних	запланована: 50 фактична: 61 вибуло: 7 завершили: 54				
10. Мета та вторинні цілі клінічного	Оцінка біоеквівалентності між тестованим				

випробування	продуктом та референтним продуктом
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, відкрите, рандомізоване, одноразове, чотирьохкратна повторність перехресне дослідження
12. Основні критерії включення	Вік від 18 до 75 років
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Капецитабін 500 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою (виробництва Ремедіка Лтд, Кіпр)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Кселода 500 мг таблетки вкриті оболонкою (виробництва Роше Регістрейшн Лімітед, Велика Британія)
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Первинні кінцеві точки: $AUC_{0-t_{last}}$ та C_{max} капецитабіну Вторинні кінцеві точки: t_{max} капецитабіну Додаткові кінцеві точки: $AUC_{0-t_{last}}$, C_{max} , та t_{max} 5'-DFCR, а також AUC_{0-inf} , MRT, $t\%$ капецитабіну та 5'-DFCR
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції, клінічні та лабораторні параметри скринінгу.
18. Статистичні методи	90% довірчий інтервал був розрахований для внутрішньоіндивідуального співвідношення різниці t_{max} (досліджуваний-референтний) і оцінюється описово.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік від 18 до 75 років
20. Результати ефективності	Оцінка біоеквівалентності первинних кінцевих точок $AUC_{0-t_{last}}$ і C_{max} капецитабіну базувалася на параметричний метод (дисперсійний аналіз із фіксованими факторами

	<p>відповідно до рекомендацій ЕМА). Внутрішньоіндивідуальний коефіцієнт варіації AUCO-last капецитабіну становив 20,64% і 20,56% для досліджуваного та референтного лікарського засобу та 49,44% і 50,36% для Стах (досліджуваний та референтний лікарський засіб). Як висока інтраіндивідуальна варіабельність була доведена для Стах референтного препарату розширення діапазону прийнятності 90% ДІ, для цього параметра було обґрунтовано відповідно до СРМР/ЕWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**. Діапазон прийнятності у цьому дослідженні для 90% довірчий інтервал Стах капецитабіну. 90% довірчий інтервал, розрахований за допомогою ANOVA з фіксованими факторами (відповідно до рекомендацій ЕМА) для першої первинної кінцевої точки, внутрішньоіндивідуальне співвідношення (T/R) AUCO-last капецитабіну становило від 93,23% до 101,69% і, таким чином, у попередньо визначеному діапазоні прийнятності (80,00 -125,00% для логарифмічних значень). 90% довірчий інтервал, розрахований за допомогою ANOVA з фіксованими факторами (відповідно до рекомендацій ЕМА) для другої первинної кінцевої точки, внутрішньоіндивідуальне співвідношення (T/R) Стах капецитабіну, було між 80,00% та 98,94% і, отже, в межах попередньо визначених широких меж прийнятності (69,84 - 143,19% для логарифмічних значень). Фактично, 90% довірчий інтервал для Стах був навіть у вузькому прийнятному діапазоні 80,00-125,00%, незважаючи на високу внутрішньоіндивідуальну дисперсію обох продуктів. Точкова оцінка різниці tmax становила 4 хвилини (максимальна концентрація після введення підготовка тесту спостерігалася раніше). Ця відмінність не має клінічного значення.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Досліджуваний лікарський засіб та референтний лікарський засіб переносилися однаково добре. У ході дослідження у 34 пацієнтів зареєстровано 99 побічних реакцій:</p>

- п'ять побічних реакцій було зареєстровано у 5 суб'єктів до прийому будь-яких ліків
- одинадцять побічних реакцій спостерігалися у 8 суб'єктів після введення досліджуваного лікарського засобу
- одинадцять побічних реакцій спостерігалися у 8 суб'єктів після прийому референтного лікарського засобу
- сімдесят дві побічні реакції спостерігалися у 29 пацієнтів після прийому комерційно доступного лікарського засобу капецитабін (Кселода®).

Загалом у 5 пацієнтів побічні реакції були оцінені як серйозні (SAE). Це стосувалося пацієнтів

з випадковими числами 4, 76, 80, 82 і 85. Усі серйозні побічні реакції були оцінені як не пов'язані з досліджуваним лікарським засобом.

Один пацієнт (випадковий № 80) помер під час цього дослідження. Серйозна побічна реакція, що призвела до смерті, була легенева емболія, яка була оцінена як не пов'язана з досліджуваним лікарським засобом. Випадок смерті зареєстровано після 4 числа період дозування та всі зразки для фармакокінетичного аналізу у цього пацієнта були взяті до початку події.

22. Висновок (заключення)

Досліджуваний лікарський засіб є біоеквівалентним референтному лікарському засобу щодо швидкості та ступіня всмоктування капецитабіну коли призначають пацієнтам із пухлинами після прийому їжі.

Досліджуваний та референтний лікарський засіб добре переносяться.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)

