

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):	ЕКСІВ [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг ЕКСІВ [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг ЕКСІВ [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб (генерик)
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати <i>Обґрунтування:</i> це генеричний лікарський засіб. 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 (із змінами, чинна редакція) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС доклінічні дослідження не вимагаються.
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)

_____ (підпис)
_____ роки 0.ч.



299

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)	ЕКСІБ [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг ЕКСІБ [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг ЕКСІБ [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
3. Виробник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
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 лікарський засіб (генерик)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите перехрестне порівняльне дослідження біоеквівалентності з двома періодами і двома послідовностями лікарського засобу ЕКСІБ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 120 мг еторикоксибу (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») лікарському засобу Аркоксиа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 120 мг еторикоксибу (Merck Sharp&Dohme B.V.) за одноразового перорального застосування у здорових дорослих добровольців натщесерце. Код КВ: 20ANE-3489С
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	З 24.02.2021 р. по 24.03.2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Туреччина — клінічна частина; Іспанія — біоаналітична частина, статистичний аналіз

9. Кількість досліджуваних	запланована: рандомізація — 28 фактична: скриновано — 35, рандомізовано — 28, завершило участь — 28
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: оцінити біоеквівалентність лікарських засобів ЕКСІБ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») та лікарського засобу Аркоксія, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг (Merck Sharp&Dohme B.V.) за одноразового перорального застосування у 28 здорових дорослих добровольців натщесерце Вторинна ціль: оцінити безпеку та переносимість обох препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване відкрите перехрестне порівняльне дослідження біоеквівалентності з двома періодами і двома послідовностями
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої статі віком від 18 до 55 років (включно) з індексом маси тіла $\geq 18,5$ кг/м ² і $\leq 30,0$ кг/м ² , що не палять, які підписали форму інформованої згоди на участь у дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тестовий лікарський засіб (Т): ЕКСІБ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна) МНН: еторикоксиб Спосіб застосування: перорально одноразово 1 таблетка (120 мг) натще
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб (R): Аркоксія, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг Виробник: Merck Sharp&Dohme B.V. МНН: еторикоксиб Спосіб застосування: перорально одноразово 1 таблетка (120 мг) натще
15. Супутня терапія	Застосовувались такі обмеження щодо використання ліків: <ul style="list-style-type: none">• прийом будь-яких модифікованих форм ферментних препаратів (включаючи сильні інгібітори ферментів цитохрому P450 (CYP) та сильні індуктори ферментів CYP) не дозволявся протягом 30 днів до першого прийому досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ);• прийом будь-яких ліків, що відпускаються за рецептом або без рецепта (включаючи препарати від застуди, препарати ацетилсаліцилової кислоти, природні продукти, що використовуються для терапевтичних ефектів, та антацидні препарати) не дозволявся протягом 30 та 7 днів відповідно, до першого прийому ДЛЗ;• застосування ін'єкційних розчинів з періодом напіввиведення > 1 тижд. не дозволялося протягом 6 місяців до першого прийому ДЛЗ;• прийом препарату, який виступав у випробуванні у якості ДЛЗ не дозволявся протягом 60 днів до першого прийому ДЛЗ.

	<p>Протягом участі у КВ добровольцям не дозволялося приймати будь-які ліки (включаючи безрецептурні), крім досліджуваного препарату. Якщо доброволець приймав будь-які ліки після першого введення ДЛЗ, то він повинен був інформувати дослідника про цей факт, а той у свою чергу повинен був вирішити, чи міг доброволець залишитися в дослідженні, залежно від використаного препарату, часу його прийому, тощо.</p> <p>Впродовж дослідження було два випадки одноразового застосування парацетамолу в дозі 500 мг (добровольцями №006 і №009) у зв'язку із головним болем. В рамках дослідження було доведено, що парацетамол не впливає на кількісне визначення еторикоксибу в плазмі крові добровольців.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Основні критерії: C_{max} і AUC_{0-72h}</p> <p>Якщо протягом 72 годин після введення дози були концентрації нижче LLOQ принаймні у одного суб'єкта, тоді замість AUC_{0-72h} для всіх добровольців розраховується AUC_{0-t}.</p> <p>Скорочення: C_{max} — максимальна концентрація аналіту; AUC_{0-t} — площа під кривою «концентрація/час» з моменту введення лікарського засобу до останньої точки, що визначається (t); AUC_{0-72h} — площа під кривою концентрація/час з моменту прийому лікарського засобу до часової точки через 72 години; LLOQ — нижня межа кількісного визначення аналіту.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінку безпеки для кожного добровольця проведено на основі аналізу основних фізіологічних (вітальних) показників, результатів фізикального, лабораторних обстежень та електрокардіографії, а також аналізу побічних явищ.</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз фармакокінетичних даних проведено з використанням валідованого програмного забезпечення.</p> <p>Виконано багатофакторний дисперсійний аналіз для логарифмічно перетворених показників C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$, ґрунтуючись на моделі з наступними фіксованими факторами: «Суб'єкти в послідовності прийому», «Послідовність прийому», «Лікарський засіб» і «Період».</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Всі включені добровольці були чоловічої статі, європеїдної раси і віком від 20 до 51 року (в середньому $35,8 \pm 8,56$ роки).</p>
20. Результати оцінки ефективності	<p>Фармакокінетичний та статистичний аналіз проведено на основі даних 28 добровольців, які повністю завершили участь у дослідженні згідно протоколу та прийняли досліджувані препарати в 2-х періодах (тестовий та референтний лікарські засоби). Таким чином, оцінено 28 пар даних (N=28).</p> <p>Узагальнені результати оцінки біоеквівалентності тестового лікарського засобу референтному представлені в таблиці нижче.</p>

Параметр ФК	Оцінка біоеквівалентності		Внутрішньо-суб'єктний коефіцієнт варіації (%)
	Співвідношення T/R (%)	90% ДІ (%)	
AUC _{0-t} (год*мкг/мл)	99,23	96,97; 101,54	5,05
C _{max} (мкг/мл)	102,15	94,54; 110,37	17,10
<p>Скорочення: Т – тестовий препарат; R – референтний препарат; ДІ – довірчий інтервал.</p> <p>Через те, що у двох добровольців концентрації були нижче LLOQ через 72 години після прийому препарату, замість AUC_{0-72h} для всіх добровольців було розраховано AUC_{0-t}.</p> <p>Скорочення: див. пункт 16.</p>			
21. Результати оцінки безпеки	<p>В ході дослідження було зафіксовано 5 побічних явищ: 3 з яких (підвищення рівня глюкози крові, головний біль, запаморочення) виникли під час прийому тестового препарату та 2 (підвищення рівня глюкози крові, головний біль) — під час прийому референтного препарату. Жодне з них не було серйозним та не завадило продовженню участі у дослідженні.</p>		
22. Висновок (заключення)	<p>Результати підтверджують, що 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} знаходяться в межах інтервалу прийнятності біоеквівалентності, що доводить біоеквівалентність розробленого лікарського засобу ЕКСІБ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») та референтного лікарського засобу Аркоксія, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг (Merck Sharp&Dohme B.V.).</p>		

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

