

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):	Цинтрекс (Цинакальцет) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг, або по 60 мг, або по 90 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати генеричний лікарський засіб <i>(для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань)</i>
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	<i>Миниі</i> Проводили дослідження підгострої токсичності цинакальцету при пероральному введенні 1 раз на добу мишам-альбіносам (Swiss albino) протягом 28 днів.
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 (несстатовозрілим 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	<p>В умовах експерименту не було зафіксовано жодних відхилень, пов'язаних із досліджуваною сполукою.</p> <p>Результати вивчення підгострої токсичності (28 днів), проведені компанією Гетеро Лабз Лімітед на мишах свідчать, що Цинакальцет не спричиняв у піддослідних тварин будь-яких значущих змін у фізичних, фізіологічних, біохімічних, гематологічних та гістологічних параметрах при пероральному введенні 1 раз на добу.</p>

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



Saini

(підпис)

Сайлеш Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

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 дослідження**

1. Найменування лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, за наявності)	Цинтрекс (Цинакальцет) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг, або по 60 мг, або по 90 мг
2. Заявник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	Так. Дослідження біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, що є зареєстрованим або планується до реєстрації	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	A randomized, open-label, balanced, two-treatment, two-period, two-sequence, single-oral dose, two-way crossover, truncated, bioequivalence study of Cinacalcet Hydrochloride 90 mg tablets manufactured by Hetero Labs Limited, India and Mimpara® (Cinacalcet Hydrochloride) 90 mg Tablets manufactured for Amgen, Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Netherlands in healthy, adult, human subjects under fed conditions. Проект №: 035-16-EM
6. Фаза клінічного дослідження	Біоеквівалентність
7. Період проведення клінічного випробування	Період I: 13.11.17 II період: 04.12.17 Відбір зразків крові після дослідження безпеки: 8 грудня 2017 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних суб'єктів	<ul style="list-style-type: none"> • Кількість суб'єктів, запланованих, рандомізованих: 68 • кількість суб'єктів, які отримали дозу в періоді 01: 68 • кількість суб'єктів, які отримали дозу в періоді 02: 66 • період виведення: 03 • кількість піддослідних суб'єктів : 68 • кількість суб'єктів, включених у фармакокінетичний та статистичний аналізи: 65
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Ефективність: Оцінка біоеквівалентності досліджуваного лікарського засобу у порівнянні з референтним лікарським засобом.

	<p>Безпека: Оцінка безпеки та переносимості досліджуваного та референтним лікарських засобів.</p> <p>Контролювати появу небажаних реакцій та забезпечити безпеку суб'єктів дослідження.</p>						
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, збалансоване, з двома схемами лікування, двоперіодне, з двома послідовностями, з однократним введенням дози, скорочене двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності у одній/ кількох групах здорових дорослих людей під час прийому їжі.						
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Люди віком від 18 до 45 років включно. • З індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м² включно із масою тіла \geq 45 кг. • Суб'єкти, які мають рівень гемоглобіну \geq 12,5 г/дл. Нормальні життєві показники (артеріальний тиск, частота пульсу, частота дихання та температура тіла). 						
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Цинакальцет гідрохлорид, таблетки 90 мг; Спосіб застосування: перорально, запиваючи 240 \pm 2 мл води протягом кожного періоду у положенні сидячи.						
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Мімпара® (Цинакальцет гідрохлорид) таблетки 90 мг; Спосіб застосування: перорально, запиваючи 240 \pm 2 мл води протягом кожного періоду у положенні сидячи.						
15. Супутня терапія	Перед застосуванням препарату суб'єкти були проінструктовані про те, щоб протягом 14 днів до дослідження і протягом усього дослідження не вживати жодних лікарських засобів, що відпускаються за рецептом або ОТС препарати, що не потребують рецепт. Перед початком дослідження всіх суб'єктів опитано стосовно прийому будь-якого рецептурного або (ОТС) безрецептурного препарату.						
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Наступні ФК та параметри безпеки:</p> <p>Фармакокінетичні параметри</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Аналіт</th> <th>Цинакальцет</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Первинні фармакокінетичні змінні</td> <td>C_{max} (нг/мл) AUC₀₋₇₂ нг·год/мл</td> </tr> <tr> <td>Вторинні фармакокінетичні змінні</td> <td>T_{max} (нг/мл)</td> </tr> </tbody> </table>	Аналіт	Цинакальцет	Первинні фармакокінетичні змінні	C _{max} (нг/мл) AUC ₀₋₇₂ нг·год/мл	Вторинні фармакокінетичні змінні	T _{max} (нг/мл)
Аналіт	Цинакальцет						
Первинні фармакокінетичні змінні	C _{max} (нг/мл) AUC ₀₋₇₂ нг·год/мл						
Вторинні фармакокінетичні змінні	T _{max} (нг/мл)						
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Попередня оцінка безпеки дослідження, проведена для скринінгу добровольців, включала ЕКГ з 12 відведеннями, рентгенографію грудної клітки, гематологію, біохімічний аналіз сироватки крові, аналіз сечі та серологічні дослідження. Була проведена клінічна оцінка, що включає загальне та системне обстеження. Під час реєстрації кожного періоду дослідження проводилися тест на алкоголь (дихальний тест) і тест на вино, та на предмет зловживання наркотиками (амфетамін, морфін, марихуана, барбітурати, бензодіазепіни та кокаїн) для виявлення недавнього зловживання учасниками психоактивних речовин. Проводилася клінічна оцінка, що включає загальне та системне обстеження. Моніторинг побічних явищ, періодичне фізичне обстеження, життєво важливі показники через регулярні, заздалегідь визначені проміжки часу.</p>						
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> • Програмне забезпечення: SAS[®], версія 9.4. • Описова статистика (N, середнє, мінімум, максимум, стандартне відхилення, стандартна помилка, медіана, геометричне середнє CV% та коефіцієнт варіації) були розраховані для всіх параметрів ПК. 						

	<ul style="list-style-type: none"> • ANOVA, два односторонні t-тести, 90% довірчі інтервали для Ln-трансформованої C_{max} та AUC_{0-72}. • На підставі статистичних результатів 90% довірчих інтервалів для різниці середніх значень Ln-трансформованої C_{max} та AUC_{0-72} були зроблені висновки про те, чи є досліджуваний продукт біоеквівалентним референтному продукту в умовах годування. • Діапазон прийнятності біоеквівалентності становить $\geq 80,00\%$ і $\leq 125,00\%$ для 90% довірчих інтервалів для різниці середніх значень Ln-трансформованої C_{max} і AUC_{0-72} для Цинакальцету. 																																											
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	До дослідження були залучені та отримали дозу препарату групи людей - шістдесят вісім (68) чоловіків, азіатів, віком 18-45 років, які не курять, не є алкоголіками.																																											
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні параметри Цинакальцету гідрохлориду для тестового продукту-Т та референтного продукту-Р узагальнені наступним чином:</p> <p>Фармакокінетичні результати Цинакальцету Гідрохлориду</p> <table border="1" data-bbox="576 792 1490 1003"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичні параметри (одиниці)</th> <th colspan="2">Цинакальцет</th> </tr> <tr> <th>Лікування Т (Тест)</th> <th>Лікування Р (Еталон)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>70,409 ± 32,463</td> <td>70,598 ± 37,847</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-72} (нг·год/мл)</td> <td>565,940 ± 250,992</td> <td>541,553 ± 268,952</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (год.)</td> <td>4,670(2,000-5,670)</td> <td>4,670(1,500-6,000)</td> </tr> </tbody> </table> <p>T_{max} представлений у вигляді медіани (мін-макс).</p> <p>Статистичні результати: Результати Ln-трансформованих параметрів ПК Цинакальцету представлені в таблиці:</p> <p>Ln-трансформовані параметри ПК Цинакальцету (N=65)</p> <table border="1" data-bbox="560 1227 1490 1451"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ФК Пара метр</th> <th colspan="2">Геометричний LSM</th> <th rowspan="2">T/RRa Співвідношення</th> <th rowspan="2">90% СІ нижче</th> <th rowspan="2">90% СІ вище</th> <th rowspan="2">Сила</th> <th rowspan="2">ISCV</th> <th rowspan="2">BE</th> </tr> <tr> <th>R</th> <th>T</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>62,338</td> <td>63,100</td> <td>101,22%</td> <td>93,72%</td> <td>109,33%</td> <td>99,88%</td> <td>26,77%</td> <td>ТАК</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-72}</td> <td>485,963</td> <td>514,818</td> <td>105,94%</td> <td>100,16%</td> <td>112,04%</td> <td>10,00%</td> <td>19,31%</td> <td>ТАК</td> </tr> </tbody> </table> <p>90% довірчих інтервалів для значень Ln-трансформованого C_{max} та AUC_{0-72} для Цинакальцету знаходяться в межах критеріїв прийнятності біоеквівалентності.</p>	Фармакокінетичні параметри (одиниці)	Цинакальцет		Лікування Т (Тест)	Лікування Р (Еталон)	C_{max} (нг/мл)	70,409 ± 32,463	70,598 ± 37,847	AUC_{0-72} (нг·год/мл)	565,940 ± 250,992	541,553 ± 268,952	T_{max} (год.)	4,670(2,000-5,670)	4,670(1,500-6,000)	ФК Пара метр	Геометричний LSM		T/RRa Співвідношення	90% СІ нижче	90% СІ вище	Сила	ISCV	BE	R	T	C_{max}	62,338	63,100	101,22%	93,72%	109,33%	99,88%	26,77%	ТАК	AUC_{0-72}	485,963	514,818	105,94%	100,16%	112,04%	10,00%	19,31%	ТАК
Фармакокінетичні параметри (одиниці)	Цинакальцет																																											
	Лікування Т (Тест)	Лікування Р (Еталон)																																										
C_{max} (нг/мл)	70,409 ± 32,463	70,598 ± 37,847																																										
AUC_{0-72} (нг·год/мл)	565,940 ± 250,992	541,553 ± 268,952																																										
T_{max} (год.)	4,670(2,000-5,670)	4,670(1,500-6,000)																																										
ФК Пара метр	Геометричний LSM		T/RRa Співвідношення	90% СІ нижче	90% СІ вище	Сила	ISCV	BE																																				
	R	T																																										
C_{max}	62,338	63,100	101,22%	93,72%	109,33%	99,88%	26,77%	ТАК																																				
AUC_{0-72}	485,963	514,818	105,94%	100,16%	112,04%	10,00%	19,31%	ТАК																																				
21. Результати безпеки	<p>У цьому дослідженні, випробовуваний лікарський засіб таблеток Цинакальцету гідрохлориду 90 мг, переносився так само добре, як і препарат порівняння Мімпара® (Цинакальцет гідрохлорид) таблетки 90 мг, після застосування 1 раз на добу здоровим дорослим людям під час прийому їжі.</p> <p>Шістдесяти вісьмом (68) запланованим суб'єктам, був введений препарат у періоді 01 та шістдесяти шести (66) суб'єктам у періоді 02, і шістдесят п'ять (65) суб'єктів завершили дослідження. Шістдесят вісім (68) суб'єктів були обстежені, а шістдесят п'ять (65) суб'єктів розглядалися для фармакокінетичного та статистичного аналізу.</p> <p>Під час дослідження не було зареєстровано жодних побічних реакцій у жодного суб'єкта.</p> <p>Під час проведення цього дослідження не було жодних серйозних побічних реакцій, летальних випадків.</p>																																											

22. Висновок (заключення)	<p>Одноразова пероральна доза досліджуваного лікарського засобу Цинакальцету гідрохлорид (торгова назва Цинтрекс) 90 мг виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія та референтного - Мімпара® (Цинакальцет гідрохлорид), таблетки 90 мг, виробництва Amgen, Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Netherlands, у здорових дорослих людей під час прийому їжі у періоді 01 та періоді 02 (згідно з графіком рандомізації) відповідає критеріям біоеквівалентності для цинакальцету під час прийому їжі, відповідно до критеріїв, викладених у протоколі дослідження.</p> <p>Дані, отримані в ході цього дослідження, доводять, що досліджуваний лікарський засіб та референтний лікарський засіб добре переносилися.</p>
------------------------------	--

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}