


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):	ЦЕФІКСИМ ДЕВА , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг, по 5 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері, по 1 блістеру у картонній коробці
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати
Згідно наказу № 460 МОЗ України від 23.07.2015 для генеричних лікарських засобів не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань. Токсикологічні та фармакологічні випробування надаються у 4 модулі реєстраційного досьє з формі наукових літературних джерел.	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Згідно літературних джерел
2) вторинна фармакодинаміка	Згідно літературних джерел
3) фармакологія безпеки	Згідно літературних джерел
4) фармакодинамічні взаємодії	Згідно літературних джерел
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Згідно літературних джерел
2) всмоктування	Згідно літературних джерел
3) розподіл	Згідно літературних джерел
4) метаболізм	Згідно літературних джерел
5) виведення	Згідно літературних джерел
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Згідно літературних джерел
7) інші фармакокінетичні дослідження	Згідно літературних джерел
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Згідно літературних джерел
2) токсичність у разі повторних введень	Згідно літературних джерел

3) генотоксичність: in vitro	Згідно літературних джерел
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Згідно літературних джерел
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	Згідно літературних джерел
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Згідно літературних джерел
додаткові дослідження	Згідно літературних джерел
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Згідно літературних джерел
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Згідно літературних джерел
ембріотоксичність	Згідно літературних джерел
пренатальна і постнатальна токсичність	Згідно літературних джерел
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Згідно літературних джерел
6) місцева переносимість	Згідно літературних джерел
7) додаткові дослідження токсичності:	Згідно літературних джерел
антигенність (утворення антитіл)	Згідно літературних джерел
імунотоксичність	Згідно літературних джерел
дослідження механізмів дії	Згідно літературних джерел
лікарська залежність	Згідно літературних джерел
токсичність метаболітів	Згідно літературних джерел
токсичність домішок	Згідно літературних джерел
інше	Згідно літературних джерел
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Згідно літературних джерел

Повноважний представник


(підпис)

Римар М.В.

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)	ЦЕФІКСИМ ДЕВА , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг, по 5 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блистері, по 1 блистеру у картонній коробці
2. Заявник	ДЕВА Холдинг А.С., Туреччина
3. Виробник	ДЕВА Холдинг А.С., Туреччина
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	OPEN, RANDOMISED, SINGLE ORAL DOSE, TWO-PERIOD, Crossover TRIAL TO ASSESS THE BIOEQUIVALENCE OF DEFIX 400 MG FILM TABLET AND SUPRAX 400 MG FILM TABLET IN 24 HEALTHY SUBJECTS NOV2007/01310
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності (фаза I)
7. Період проведення клінічного випробування	з 03 грудня 2007 року до 19 грудня 2007 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Туреччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 Фактично: 24 (безпека), 24 (фармакокінетика)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою дослідження є підтвердження біодоступності та біоеквівалентності досліджуваного лікарського засобу та референтного лікарського засобу та доведення безпеки досліджуваного лікарського засобу для пацієнтів.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, однодозове пероральне, перехресне, двопослідовне дослідження з двома періодами. Кожен з 24 суб'єктів послідовно пройшов два періоди дослідження в рандомізованому порядку відповідно до перехресного дизайну.

12. Основні критерії включення	Здорові особи чоловічої статі у віці від 18 до 45 років.																																																																
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Цефіксим Дева, таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг																																																																
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	SUPRAX 400 mg Filmtabletten																																																																
15. Супутня терапія	відсутня																																																																
16. Критерії оцінки ефективності	C_{max} , $AUC_{0-t_{last}}$, $AUC_{0-\infty}$, t_{max} , $t_{1/2}$, MRT, λ_z																																																																
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку досліджуваних оцінювали за допомогою дослідження лабораторних показників та медичного огляду.																																																																
18. Статистичні методи	Для фармакокінетичних параметрів використовували ANOVA та 90% довірчий інтервал. Оцінки безпеки були засновані на огляді індивідуальних лабораторних показників та описової статистики у межах кожного з двох видів лікування.																																																																
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дослідження було проведено у відповідності до етнічних принципів, які містяться в Хельсінській декларації																																																																
20. Результати ефективності	<p>Таблиця 1. Результати досліджень біоеквівалентності</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Difference</th> <th>DiffSE</th> <th>TESTLSM</th> <th>REFLSM</th> <th>Ratio (TESTLSM/REFLSM)</th> <th>90% CI</th> <th>Intrasubject CV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$\ln(C_{max})$ (ng/mL)</td> <td>-0.0138</td> <td>0.0390</td> <td>8.3524</td> <td>8.3663</td> <td>0.9862</td> <td>0.9223 – 1.0546</td> <td>13.6</td> </tr> <tr> <td>$\ln(AUC_{0-t_{last}})$ (ng·hr/mL)</td> <td>0.0137</td> <td>0.0481</td> <td>10.4693</td> <td>10.4555</td> <td>1.0138</td> <td>0.9334 – 1.1012</td> <td>16.8</td> </tr> <tr> <td>$\ln(AUC_{0-\infty})$ (ng·hr/mL)</td> <td>0.0081</td> <td>0.0470</td> <td>10.5001</td> <td>10.4920</td> <td>1.0081</td> <td>0.9299 – 1.0929</td> <td>16.4</td> </tr> <tr> <td>t_{max} (hr)</td> <td>0.1042</td> <td>0.2574</td> <td>4.2917</td> <td>4.1875</td> <td>1.0249</td> <td>0.9193 – 1.1304</td> <td></td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2}$ (hr)</td> <td>0.1421</td> <td>0.0784</td> <td>3.4265</td> <td>3.2844</td> <td>1.0433</td> <td>1.0022 – 1.0843</td> <td></td> </tr> <tr> <td>λ_z (1/hr)</td> <td>-0.0094</td> <td>0.0054</td> <td>0.2071</td> <td>0.2165</td> <td>0.9565</td> <td>0.9133 – 0.9997</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MRT (hr)</td> <td>0.0028</td> <td>0.1394</td> <td>7.4943</td> <td>7.4915</td> <td>1.0004</td> <td>0.9684 – 1.0323</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Рисунок 1. Середня концентрація цефіксиму в плазмі крові</p> <p>Беручи до уваги, що 90% довірчий інтервал тестового/референтного середнього співвідношення для C_{max}, $AUC_{0-t_{last}}$ і $AUC_{0-\infty}$ цефіксима знаходився в межах загальноприйнятих допустимих меж, встановлених у Протоколі клінічного дослідження як 0,80-1,25; за даними проведеного дослідження біоеквівалентності зроблено висновок, що досліджуваний та референтний препарати цефіксиму є біоеквівалентними.</p>	Parameter	Difference	DiffSE	TESTLSM	REFLSM	Ratio (TESTLSM/REFLSM)	90% CI	Intrasubject CV	$\ln(C_{max})$ (ng/mL)	-0.0138	0.0390	8.3524	8.3663	0.9862	0.9223 – 1.0546	13.6	$\ln(AUC_{0-t_{last}})$ (ng·hr/mL)	0.0137	0.0481	10.4693	10.4555	1.0138	0.9334 – 1.1012	16.8	$\ln(AUC_{0-\infty})$ (ng·hr/mL)	0.0081	0.0470	10.5001	10.4920	1.0081	0.9299 – 1.0929	16.4	t_{max} (hr)	0.1042	0.2574	4.2917	4.1875	1.0249	0.9193 – 1.1304		$t_{1/2}$ (hr)	0.1421	0.0784	3.4265	3.2844	1.0433	1.0022 – 1.0843		λ_z (1/hr)	-0.0094	0.0054	0.2071	0.2165	0.9565	0.9133 – 0.9997		MRT (hr)	0.0028	0.1394	7.4943	7.4915	1.0004	0.9684 – 1.0323	
Parameter	Difference	DiffSE	TESTLSM	REFLSM	Ratio (TESTLSM/REFLSM)	90% CI	Intrasubject CV																																																										
$\ln(C_{max})$ (ng/mL)	-0.0138	0.0390	8.3524	8.3663	0.9862	0.9223 – 1.0546	13.6																																																										
$\ln(AUC_{0-t_{last}})$ (ng·hr/mL)	0.0137	0.0481	10.4693	10.4555	1.0138	0.9334 – 1.1012	16.8																																																										
$\ln(AUC_{0-\infty})$ (ng·hr/mL)	0.0081	0.0470	10.5001	10.4920	1.0081	0.9299 – 1.0929	16.4																																																										
t_{max} (hr)	0.1042	0.2574	4.2917	4.1875	1.0249	0.9193 – 1.1304																																																											
$t_{1/2}$ (hr)	0.1421	0.0784	3.4265	3.2844	1.0433	1.0022 – 1.0843																																																											
λ_z (1/hr)	-0.0094	0.0054	0.2071	0.2165	0.9565	0.9133 – 0.9997																																																											
MRT (hr)	0.0028	0.1394	7.4943	7.4915	1.0004	0.9684 – 1.0323																																																											

21. Результати безпеки	<p>Спостерігалися деякі незначні та оборотні побічні реакції:</p> <p>у період I – у одного із суб'єктів досліджень спостерігався біль в животі, у іншого – головний біль; у період II – у одного із суб'єктів досліджень спостерігалась втрата свідомості.</p> <p>Загальна переносимість як досліджуваного, так і референтного препарату була помірною.</p> <p>Під час проведення дослідження серйозних побічних реакцій не спостерігалось</p> <p>Загальний аналіз результатів безпеки показав, що: досліджуваний та референтний препарат є безпечними.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Цефіксим Дева, таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг та SUPRAX 400 mg Filmtabletten можна вважати біоеквівалентними.</p>

Повноважний представник


 (підпис)
 Римар М.В.