


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):	ТРИКСІЛОР				
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	<input type="radio"/>	так	<input checked="" type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
Власні доклінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генериком із доведеною біоеквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу CEFIXORAL 400 mg film-coated tablets (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).					
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	-
б) 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>Литвин Н.С. (П.І.Б.)</p>

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)	ТРИКСІЛОР
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія
3. Виробник	АЦС ДОБФАР С.П.А., Італія (повний цикл виробництва)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> 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	Перехресне, просте сліпе порівняння системної біодоступності таблетки цефіксиму 400 мг, вкритої плівковою оболонкою що вводиться у вигляді одноразової дози, з одноразовою дозою таблетки, вкритої плівковою оболонкою Cefixoral® 400 мг, в умовах голодування. F1002856-CFX400
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (Біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	з 19.01.2019 по 24.02.2019
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	31
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою дослідження було продемонструвати, що біодоступність нового перорального препарату цефіксим (ACS Dobfar, таблетки, вкриті плівковою оболонкою 400 мг, без модифікованого вивільнення) статистично аналогічна біодоступності таблеток Cefixoral® 400 мг, вкритих плівковою оболонкою.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності: два курси лікування, дві послідовності, два періоди, просте сліпе, рандомізоване, збалансоване, перехресне, дослідження з відмиванням. За суб'єктами слід трібно було спостерігати до 24 годин після лікування.

12. Основні критерії включення	<p>Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі у віці від 18 до 55 років, з індексом маси тіла (ІМТ) в межах 18-30 кг / м².</p> <p>Клінічне обстеження та результати лабораторних досліджень (крові та сечі) в межах норми або клінічно не релевантні, прийнятні для здорового суб'єкта.</p> <p>Нормальний артеріальний тиск (систоличний ≤ 140 мм рт. Ст.; діастолічний ≤ 90 мм рт. Ст. після 5- хвилинного відпочинку в сидячому положенні), частота серцевих скорочень (в межах 50 до 90 ударів на хвилину після 5-хвилинного відпочинку в сидячому положенні) та частота дихання (від 12 до 20 вдихів на хвилину після 5-хвилинного відпочинку в сидячому положенні)</p> <p>Температура тіла від 35,8 до 37,4 ° С.</p> <p>Нормальні показники ЕКГ або з відхиленням від норми, які клінічно не значущі.</p> <p>Відсутність споживання етанолу протягом 24 годин до введення препарату (при кожному періоді лікування).</p> <p>Жінки дітородного віку (визначаються як усі жінки, фізіологічно здатні завагітніти) повинні мати негативний тест на вагітність, погодившись прийняти діючий метод контрацепції протягом усього періоду дослідження та принаймні через 4 тижні після останнього прийому препарату.</p> <p>Хороший стан фізичного та психічного здоров'я, що визначається на основі історії хвороби та загального клінічного обстеження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Цефіксим, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 400 мг, перорально, виробництва АЦС ДОБФАР С.П.Ф., Італія
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Cefixoral, 400 mg film-coated tablets, перорально, виробництва Менаріні С.р.л., Італія
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Біоеквівалентність досліджуваного препарату порівняно з референтним вважається доведеною, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх геометричних найменших квадратів потрапляє в діапазон прийнятності, визначений нижче, для Ін-трансформованих фармакокінетичних параметрів цефіксиму. Параметри: C_{max} і AUC_{0-72}</p> <p>Діапазон допустимих значень 90% довірчого інтервалу повинен знаходитися в межах 80,00-125,00%.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека повинна була бути оцінена за допомогою звітності і моніторингу всіх небажаних явищ, які повинні були виникнути під час лікування двома препаратами. Переносимість оцінювалася шляхом порівняння результатів клінічних лабораторних досліджень (кров і сеча) через 24 години після введення (ФК-час 24) в порівнянні з вихідними значеннями (ФК-час 0).</p>
18. Статистичні методи	Всі статистичні розрахунки були виконані з

	<p>використанням SAS версії 9.4 (SAS Institute, Cary NC, США). Значення нижче межі роздільної здатності вважаються відсутніми.</p> <p><u>Досліджувана популяція</u> Аналіз фармакокінетичних параметрів буде проводитися на популяції Per Protocol (PP), тоді як оцінки безпеки будуть проводитися на популяції, призначеній для лікування (ITT). Повідомлялося про кількість минулих скринінг суб'єктів, але не проводився аналіз обстеженої популяції.</p> <p><u>Демографічні та вихідні характеристики.</u> Були узагальнені демографічні дані (вік і стать), базовий зріст і вага.</p> <p><u>Безпека</u> Частка пацієнтів, у яких виникло хоча б одне небажане явище (НЯ), оцінювалася за допомогою 95% довірчих інтервалів Клоппера-Пірсона. Все НЯ були перераховані із зазначенням їх характеристик (серйозність, тяжкість, зв'язок з досліджуваним препаратом, результат).</p>																				
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі у віці від 18 до 55 років, з індексом маси тіла (ІМТ) в межах 18-30 кг / м².</p>																				
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Біоеквівалентність AUC AUC_{0-t} і C_{max} аналізували з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA) на логарифмічно перетвореному значенні з урахуванням лікування, періоду, послідовності, суб'єкта з дотриманням послідовності.</p> <p>Використовуючи середньоквадратичну помилку цих аналізів, були розраховані 90% довірчі інтервали для середньої різниці між референтним та досліджуваним продуктами. Були представлені антилогарифми середнього значення та 90% довірчого інтервалу.</p> <p>Згідно з діючими Європейським настановами, біоеквівалентність повинна була бути заявлена, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення геометричних середніх значень популяції (досліджуваний / референтний) не виходить за межі 0,80 (80%) і 1,25 (125%).</p> <table border="1" data-bbox="770 1534 1484 1720"> <thead> <tr> <th>Parameters</th> <th>geometric mean treatment A</th> <th>geometric mean treatment B</th> <th>T/R ratio of LSM</th> <th>90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_(inf) (ng/ml)</td> <td>38954.20</td> <td>40888.36</td> <td>95.270</td> <td>[88.049,103.083]</td> </tr> <tr> <td>AUC_(0-t) (ng/ml)</td> <td>38256.43</td> <td>40156.94</td> <td>95.267</td> <td>[87.894,103.259]</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/ml)</td> <td>5216.612</td> <td>5338.475</td> <td>97.717</td> <td>[90.544,105.459]</td> </tr> </tbody> </table>	Parameters	geometric mean treatment A	geometric mean treatment B	T/R ratio of LSM	90% CI	AUC _(inf) (ng/ml)	38954.20	40888.36	95.270	[88.049,103.083]	AUC _(0-t) (ng/ml)	38256.43	40156.94	95.267	[87.894,103.259]	C _{max} (ng/ml)	5216.612	5338.475	97.717	[90.544,105.459]
Parameters	geometric mean treatment A	geometric mean treatment B	T/R ratio of LSM	90% CI																	
AUC _(inf) (ng/ml)	38954.20	40888.36	95.270	[88.049,103.083]																	
AUC _(0-t) (ng/ml)	38256.43	40156.94	95.267	[87.894,103.259]																	
C _{max} (ng/ml)	5216.612	5338.475	97.717	[90.544,105.459]																	
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Ніяких особливих побоювань з приводу безпеки, пов'язаних з цими двома препаратами, не було. Суб'єкти скаржилися тільки на сонливість і головний біль, все від легкого до помірного ступеня, і всі вони пройшли без наслідків.</p>																				
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Дані дослідження показали, що біоеквівалентність підтверджена за всіма трьома параметрами (T_{max}, C_{max}, AUC), тому препарат цефіксим (ACS Dobfar) можна</p>																				

вважати біоеквівалентним цефіксоралу (Menagini), що використовувався у дослідженні в якості препарату порівняння.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)

