


Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	ТЕКАФУМ, капсули гастрорезистентні тверді по 120 мг або по 240 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно з пунктом 1 (підпунктом 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
2) проведені дослідження	о	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
Обґрунтування: 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 [зі змінами, чинна редакція]) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС власні доклінічні дослідження не надаються.					
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	-
Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) Гуровська М.М. (І. П. Б.)</p>

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ТЕКАФУМ, капсули гастрорезистентні тверді по 120 мг або по 240 мг		
2. Заявник	ТОВ «БУСТ ФАРМА», Україна		
3. Виробник	<i>Виробництво готової лікарської форми, первинна та вторинна упаковка, контроль серії:</i> Сановель Іляч Санаі ве Тиджарет, А.Ш., Туреччина; <i>Випуск серії:</i> КеВаРо ГРУП ЕООД, Болгарія		
4. Проведені дослідження:	✓	так	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно з пунктом 1 (підпунктом 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.		
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльне, рандомізоване, двоперіодне, з двома курсами лікування, двома послідовностями, одноразовою дозою, відкрите, перехресне дослідження біоеквівалентності Диметилфумарату, капсули гастрорезистентні тверді по 240 мг (Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş., Туреччина) порівняно з TECFIDERA® 240 мг, капсули гастрорезистентні тверді (МАН: Biogen Idec Ltd) у здорових суб'єктів натщесерце. DIFU5117/PRO-00		
6. Фаза клінічного випробування	I фаза		
7. Період проведення клінічного випробування	Група I 26/10/2017-27/10/2017 02/11/2017-03/11/2017	Група II 27/10/2017-28/10/2017 03/11/2017-04/11/2017	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Йорданія		
9. Кількість досліджуваних	<ul style="list-style-type: none"> • Заплановано до дослідження: 60 • Завершили дослідження: 60 		
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основною метою було оцінити біоеквівалентність Диметилфумарату, капсули гастрорезистентні тверді, по 240 мг та TECFIDERA® 240 mg, капсули гастрорезистентні тверді.</p> <p>Вторинною метою було оцінити безпеку та переносимість досліджуваного лікування.</p>		


11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, двоперіодне, дворазове лікування, з двома послідовностями, одна доза, перехресне дослідження біоеквівалентності
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці, арабського та середземноморського походження, віком від 18 до 50 років, індекс маси тіла від 18,5 до 30,0 кг/м ² включно (мінімальна вага 50 кг), некурці або легкі курці (курці не більше 10 сигарет на день).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Диметилфумарат, капсули гастрорезистентні тверді по 240 мг Спосіб застосування: Перорально Дозування: 240 мг (1 капсула)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	TECFIDERA [®] 240 mg капсули гастрорезистентні тверді Спосіб застосування: Перорально Дозування: 240 мг (1 капсула)
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<i>Критерії біоеквівалентності:</i> На основі вимірювань монометилфумарату (ММФ) у плазмі визначали наступні фармакокінетичні параметри: C_{max} , $AUC_{0 \rightarrow last}$, $AUC_{0 \rightarrow inf}$, λ_z , T_{max} , $t_{1/2}$ та залишкову площу (%). C_{max}: 90 % довірчий інтервал для цього показника повинен бути в діапазоні прийнятності 80,00% - 125,00% на основі монометилфумарату (ММФ). $AUC_{0 \rightarrow last}$: 90% довірчий інтервал для цього показника повинен бути в діапазоні прийнятності 80,00% - 125,00% на основі монометилфумарату (ММФ).
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції, лабораторне обстеження, фізикальне обстеження, ЕКГ-обстеження, життєво важливі показники.
18. Статистичні методи	ANOVA (дисперсійний аналіз) і 90% довірчі інтервали були побудовані на основі Ln-трансформованих даних $AUC_{0 \rightarrow last}$ і C_{max} .
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Суб'єкти чоловічої статі, віком від 18 до 50 років
20. Результати ефективності	Представлені результати показують, що всі критерії, використані для оцінки біоеквівалентності між двома препаратами, виконані. 90% довірчих інтервалів

	<p>фармакокінетичних параметрів, Lп-трансформованих для монометилфумарату (MMF) відповідають поточним вимогам.</p>
21. Результати безпеки	<p>Біль у животі, високий систолічний артеріальний тиск, припливи, біль в епігастральній ділянці, біль у шлунку та нудота - побічні реакції, які мали місце в цьому дослідженні. Під час проведення дослідження не було зареєстровано жодної серйозної побічної реакції.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Дане дослідження продемонструвало біоеквівалентність між досліджуваним препаратом Диметилфумарат, капсули гастрорезистентні тверді по 240 мг (виробництва Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş., Туреччина) та референтним препаратом TECFIDERA® 240 мг, капсули гастрорезистентні тверді (МАН: Biogen Idec Ltd) після перорального введення одноразової дози кожного продукту натщесерце.</p>
Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;"> (підпис) <u>Гуровська М.М.</u> (П. І. Б.)</p> <p style="text-align: center;"></p>

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ТЕКАФУМ, капсули гастрорезистентні тверді по 120 мг або по 240 мг					
2. Заявник	ТОВ «БУСТ ФАРМА», Україна					
3. Виробник	<p><i>Виробництво готової лікарської форми, первинна та вторинна упаковка, контроль серії:</i> Сановель Іляч Санаі ве Тиджарет, А.Ш., Туреччина; <i>Випуск серії:</i> КеВаРо ГРУП ЕООД, Болгарія</p>					
4. Проведені дослідження:	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="width: 20%; text-align: center;">так</td> <td style="width: 20%; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="width: 20%; text-align: center;">ні</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">якщо ні, обґрунтувати</td> </tr> </table>	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
<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 згідно з пунктом 1 (підпунктом 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.					
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>Порівняльне, рандомізоване, три періоди, дворазове лікування, три послідовності, разова доза, відкрите, напівповторне перехресне дослідження біоеквівалентності Диметилфумарату, капсули гастрорезистентні тверді по 240 мг (Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş., Туреччина) та Tecfidera® 240 мг, капсули гастро-резистентні тверді (МАН: Biogen Idec Ltd) у здорових суб'єктів в умовах прийому їжі. DIFU1717/PRO-00</p>					
6. Фаза клінічного випробування	I фаза					
7. Період проведення клінічного випробування	<p>21/04/2017-22/04/2017 28/04/2017-29/04/2017 05/05/2017-06/05/2017</p>					
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Йорданія					
9. Кількість досліджуваних	<ul style="list-style-type: none"> • Заплановані у Протоколі: 36 • Завершили дослідження: 36 • Включено до оцінювання фармакокінетичних даних: 35 					
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було оцінити біоеквівалентність між досліджуваним препаратом та референтним препаратом.					
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване перехресне дослідження					

	біоеквівалентності з трьома періодами, двома курсами лікування, трьома послідовними прийомами одноразової дози
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці, арабського та середземноморського походження, віком від 18 до 50 років, індекс маси тіла від 18,5 до 30,0 кг/м ² включно (мінімальна вага 50 кг), некурці або легкі курці (курці не більше 10 сигарет на день).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Диметилфумарат, капсули гастрорезистентні тверді по 240 мг Спосіб застосування: Перорально Дозування: 240 мг (1 капсула)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	TECFIDERA [®] 240 mg капсули гастрорезистентні тверді Спосіб застосування: Перорально Дозування: 240 мг (1 капсула)
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<i>Критерії біоеквівалентності:</i> визначали наступні фармакокінетичні параметри: C _{max} , AUC _{0→last} , AUC _{0→inf} , K _e , T _{max} , t _{1/2} та залишкову площу (%). C_{max}Ratio: Буде проведено масштабовану середню біоеквівалентність. Межі біоеквівалентності будуть визначені та розширені відповідно до дисперсії σw ² в межах варіабельності суб'єкта для референтного монометилфумарату (MMF). AUC_{0-last}Ratio: 90% довірчий інтервал для цього показника має бути в діапазоні прийнятності 80,00% - 125,00% на основі монометилфумарату (MMF).
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції (ПР), лабораторне обстеження, фізикальне обстеження, ЕКГ-обстеження, життєво важливі показники
18. Статистичні методи	ANOVA (дисперсійний аналіз) і 90% довірчі інтервали були побудовані на основі Ln-трансформованих даних AUC _{0→last} і C _{max} .
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Суб'єкти чоловічої статі, віком від 18 до 50 років
20. Результати ефективності	Представлені результати показують, що всі критерії, використані для оцінки біоеквівалентності між двома препаратами, виконані.
21. Результати безпеки	Спазми в шлунку, головний біль, висипання на шкірі, припливи, запаморочення, біль у

	<p>животі та припливи крові були побічними реакціями в цьому дослідженні. У цьому дослідженні не спостерігалось серйозних побічних реакцій.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Дане дослідження продемонструвало біоеквівалентність між досліджуваним продуктом Диметилфумарат, капсули гастрорезистентні тверді по 240 мг (Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş., Туреччина) та референтним препаратом Tecfidera® 240 мг капсули гастрорезистентні тверді (МАН: Biogen Idec Ltd) після введення одноразової пероральної дози кожного продукту в умовах прийому їжі.</p>
Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;"> (підпис) <u>Туровська М.М.</u> (П.І.Б.)</p> 