

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	Кокоцина, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30мг, 60 мг, 90 мг				
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	о	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
<p>Обґрунтування: 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 [зі змінами, чинна редакція]) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС доклінічні дослідження не вимагаються.</p>					
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	-
Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)	 (підпис) <u>Щербак Л.В.</u> (П. І. Б.)

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Кокоцина, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30мг, 60 мг, 90 мг			
2. Заявник	Товариство з обмеженою відповідальністю "БУСТ ФАРМА", Україна			
3. Виробник	ДЕВА Холдинг А.Ш., Туреччина			
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 згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	№ 164-13 Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двоступне, триперіодне, трипослідовне дослідження, дослідження біоеквівалентності лікарського засобу Цинакальцет 90 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою у порівнянні з Mimpara® 90 мг, таблетки, вкриті оболонкою у здорових, дорослих людей з однократним застосуванням, частково повторюване, перехресне, після прийому їжі.			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (Біоеквівалентність)			
7. Період проведення клінічного випробування	з 03.07.2014 по 10.08.2014			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 72 Фактично: 74 Вибувших: 31 Проналізовано і враховано в статистичному аналізі: 41			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було оцінити порівняльну біодоступність двох препаратів, випробуваних таблеток Cinacalcet 90 mg Tablets Film Coated Deva Holding A.S.; Туреччина) відносно препарату порівняння (таблетки, вкриті оболонкою Mimpara® 90 мг Amgen Europe B.V., Нідерланди), після одноразового перорального застосування у здорових дорослих добровольців після прийому їжі.			
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, дворазове, три періоди, три послідовності, одноразове пероральне, часткове повторне, перехресне дослідження			
12. Основні критерії включення	Добровольці чоловічої та жіночої статі, не алкоголіки, некурці, віком щонайменше 18 років, але не старше 45			

	років з індексом маси тіла (ІМТ), що перевищує або дорівнює 18 і менше 27 кг/м ² . Випробовувані мали гарне самопочуття, що визначали анамнез хвороби, фізичний огляд (включаючи лабораторні дослідження, ЕКГ та рентгенографія грудної клітки).														
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Cinacalcet 90 мг таблеток, вкритих плівковою оболонкою, Deva Holding A.Ş., Туреччина														
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Mimpara® 90 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою фірми Amgen Europe BV, Нідерланди														
15. Супутня терапія	-														
16. Критерії оцінки ефективності	Для встановлення біоеквівалентності обчислений 90% довірчий інтервал для відношення середніх геометричних найменших квадратів був розраховано для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C _{max} та AUC _{0-72h} для Цинакальцет.														
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Оцінювали за допомогою клінічних обстежень, оцінки життєво важливих показників, тести неврологічних функцій, клінічних лабораторних показників (наприклад, дослідження, ЕКГ та рентгенографія грудної клітки, гематологія, біохімія, аналіз сечі та імунологічний тест), суб'єктивна симптоматика та моніторинг несприятливих явищ.														
18. Статистичні методи	Описову статистику розраховували та повідомляли для всіх фармакокінетичних параметрів. ANOVA, аналіз потужності та співвідношення для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C _{max} (ng/mL), T _{max} (h), AUC ₀₋₇₂ (ng.h/mL), lnC _{max} , ln AUC _{0-72h}														
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці віком від 18 до 45 років.														
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні параметри цинакальцету для досліджуваного продукту-T і сталонного продукту-R підсумовано в наступній таблиці:</p> <p>Результати щодо відносної біодоступності для цинакальцету (N= 41)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameters (Units)</th> <th colspan="2">Mean ± SD (untransformed data)</th> </tr> <tr> <th>Test Product-T**</th> <th>Reference Product-R#</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{max} (h)*</td> <td>6.000 (1.500 - 10.000)</td> <td>6.000 (1.500 - 10.000)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng /mL)</td> <td>26.954 ± 10.1975</td> <td>29.461 ± 12.5832</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-72h}(ng h /mL)</td> <td>373.008 ± 130.0280</td> <td>366.032 ± 138.9567</td> </tr> </tbody> </table> <p>T_{max}- представлено як середнє (мін.-макс.) значення.</p>	Parameters (Units)	Mean ± SD (untransformed data)		Test Product-T**	Reference Product-R#	T _{max} (h)*	6.000 (1.500 - 10.000)	6.000 (1.500 - 10.000)	C _{max} (ng /mL)	26.954 ± 10.1975	29.461 ± 12.5832	AUC _{0-72h} (ng h /mL)	373.008 ± 130.0280	366.032 ± 138.9567
Parameters (Units)	Mean ± SD (untransformed data)														
	Test Product-T**	Reference Product-R#													
T _{max} (h)*	6.000 (1.500 - 10.000)	6.000 (1.500 - 10.000)													
C _{max} (ng /mL)	26.954 ± 10.1975	29.461 ± 12.5832													
AUC _{0-72h} (ng h /mL)	373.008 ± 130.0280	366.032 ± 138.9567													

N=41 спостереження для досліджуваного продукту-T
N=82 спостереження для еталонного продукту-R

Внутрішню варіабельність для контрольного продукту оцінювали за допомогою PROC GLM SAS® Версія 9.3 (SAS Institute Inc., США) для цинакальцету.

В межах CV суб'єкта та стандартне відхилення для Цинакальцету (N= 43; у тому числі суб'єкт № 1055 і 1066)

Dependent	ln (C _{max})
Intra-subject CV (%) of Reference Product-R	23.5
Within-Subject Standard Deviation of Reference Product-R	0.2321

Внутрішньосуб'єктний референсний CV ln-трансформованого фармакокінетичного параметра C_{max} був при спостереженнях < 30%, тому для висновку про біоеквівалентність було використано критерій середньої біоеквівалентності для висновку про біоеквівалентність за фармакокінетичним параметром C_{max}.

Примітка. Статистичний аналіз проводився на основі даних, отриманих від суб'єктів, що завершили усі періоди лікування (N=41), проте суб'єкти, що завершили щонайменше два періоди з як мінімум двома референтними методами лікування були включені для розрахунку внутрішньосуб'єктної мінливості і Swr. Отже, випробувані № 1055 і 1066, які завершили два періоди з еталонними продуктами були включені лише до розрахунку ISCV та Swr. Аналіз відносної біодоступності (тобто середні геометричні найменші квадрати, співвідношення, 90% довірчий інтервал і потужність) для цинакальцету підсумовані в наступній таблиці:

Результати щодо відносної біодоступності цинакальцету (N=41)

Parameters	Geometric Least Squares Means			90% Confidence Interval	Power (%)
	Test Product-T**	Reference Product-R [#]	Ratio (T/R)%		
lnC _{max}	25.153	27.174	92.6	84.92 – 100.89	100.0
lnAUC _{0-72h}	351.009	345.422	101.6	95.06 – 108.62	100.0

N=41 спостереження для досліджуваного продукту-T
N=82 спостереження для еталонного продукту-R

21. Результати безпеки

Під час проведення дослідження 23 суб'єкти повідомляли про двадцять два (22) побічних реакції. Смертей або серйозних побічних явищ зафіксовано не було. Однак під час дослідження було 13 важливих

	<p>побічних реакцій. Клінічно значущих результатів відхилень в оцінці життєвих показників або лабораторних тестів у всіх випробуваних у дослідженні, за винятком випробуваного № 1059 не було. У випробуваного були аномальні лабораторні показники під час оцінки безпеки після дослідження оцінки безпеки. У випробуваного було зареєстровано побічне явище, і його було усуненно.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Випробуваний продукт-Т Cinacalcet 90 mg Tablets Film Coated Deva Holding A.S.; Туреччина) у порівнянні з еталонним продуктом-Р (таблетки, вкриті оболонкою Mimpara® 90 мг Amgen Europe B.V., Нідерланди), відповідає критеріям біоеквівалентності щодо швидкості та ступеня всмоктування Цинакальцету після прийому їжі відповідно до критеріїв, встановлених у протоколі.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">  (підпис) <u>Шербак Л.В.</u> (П.І.Б.) </p>

