

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):	Денофікс
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Доклінічні дослідження не проводилися
2) вторинна фармакодинаміка	Доклінічні дослідження не проводилися
3) фармакологія безпеки	Доклінічні дослідження не проводилися
4) фармакодинамічні взаємодії	Доклінічні дослідження не проводилися
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Доклінічні дослідження не проводилися
2) всмоктування	Доклінічні дослідження не проводилися
3) розподіл	Доклінічні дослідження не проводилися
4) метаболізм	Доклінічні дослідження не проводилися
5) виведення	Доклінічні дослідження не проводилися
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Доклінічні дослідження не проводилися
7) інші фармакокінетичні дослідження	Доклінічні дослідження не проводилися
4. Токсикологія:	

1) токсичність у разі одноразового введення	Доклінічні дослідження не проводилися
2) токсичність у разі повторних введень	Доклінічні дослідження не проводилися
3) генотоксичність: in vitro	Доклінічні дослідження не проводилися
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Доклінічні дослідження не проводилися
4) канцерогенність:	Доклінічні дослідження не проводилися
довгострокові дослідження	Доклінічні дослідження не проводилися
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Доклінічні дослідження не проводилися
додаткові дослідження	Доклінічні дослідження не проводилися
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Доклінічні дослідження не проводилися
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Доклінічні дослідження не проводилися
ембріотоксичність	Доклінічні дослідження не проводилися
пренатальна і постнатальна токсичність	Доклінічні дослідження не проводилися
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Доклінічні дослідження не проводилися
6) місцева переносимість	Доклінічні дослідження не проводилися
7) додаткові дослідження токсичності:	Доклінічні дослідження не проводилися
антигенність (утворення антитіл)	Доклінічні дослідження не проводилися
імунотоксичність	Доклінічні дослідження не проводилися
дослідження механізмів дії	Доклінічні дослідження не проводилися
лікарська залежність	Доклінічні дослідження не проводилися
токсичність метаболітів	Доклінічні дослідження не проводилися
токсичність домішок	Доклінічні дослідження не проводилися

інше	Доклінічні дослідження не проводилися
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Доклінічні дослідження не проводилися

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



Представниця Заявника: Менеджер департаменту з регуляторних питань

ТОВ «ПОЛЬФАРМА ЮА»

Гриценко Ю. А.

(П. І. Б.)

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)	Денофікс
2. Заявник	Фармацевтичний завод «ПОЛЬФАРМА» С.А., Польща
3. Виробник	
4. Проведені дослідження:	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> 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	Перехресне порівняльне дослідження біодоступності одноразової дози таблеток Фебуксостату 120 мг, вкритих плівковою оболонкою, у здорових добровольців чоловічої статі
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	2015/09/27 - 2015/10/15
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Монреаль, Квебек, Канада
9. Кількість досліджуваних	40
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було оцінити та порівняти біодоступність, а отже, оцінити біоеквівалентність двох різних препаратів фебуксостату після одноразового перорального прийому дози натщесерце.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження було одноцентрове, рандомізоване, однодозове, лабораторно сліпе, 2-періодичне, 2-последовне, перехресне за участю здорових чоловіків. Дизайн дослідження та графік оцінок представлено в таблиці нижче:

	Pre-Trial	Period 1			Wash-Out	Period 2			End of Study
		-28 to 0	0	1		2	1-7	7	
Days ^a									
Informed Consent Form Signed ^b	X								
Admission to Unit		X				X			
Medical History	X								
Physical Examination	X								
Laboratory Tests	X								X ^c
HIV Ag/Ab Combo, HBsAg (B) (Hepatitis B) and HCV (C) Tests	X								
Urine Alcohol, Cotinine and Drugs of Abuse Screening	X	X				X			
ECG	X								
Vital Signs	X								
Drug Administration			X				X		
Blood Sampling			X	X			X	X	
Adverse Event Monitoring			X	X	X	X	X	X	X ^d

12. Основні критерії включення	<p>Для участі в дослідженні розглядалися добровольці, які відповідали наступним критеріям:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Доступність протягом усього періоду дослідження. 2. Мотивованість добровольця та відсутність інтелектуальних проблем, що можуть обмежити дійсність згоди на участь у дослідженні або дотримання вимог протоколу; здатність до адекватної співпраці; здатність розуміти та дотримуватися інструкцій лікаря або уповноваженої особи. 3. Доброволець чоловічої статі. 4. Доброволець віком від 18 років. 5. Доброволець з індексом маси тіла більше або дорівнює 18,50 кг/м² та менше 30,00 кг/м². 6. Некурящі або колишні курці. Колишніми курцями вважалися особи, які повністю припинили курити щонайменше за 6 місяців до 1 дня цього дослідження. 7. Клінічні лабораторні показники в межах заявленого лабораторією діапазону норми; якщо вони не були в межах цього діапазону, вони не мали клінічного значення. 8. Не мали клінічно значущих захворювань в історії хвороби або доказів клінічно значущих результатів фізикального обстеження та/або клінічних лабораторних досліджень (гематологія, загальна біохімія, ЕКГ та аналіз сечі). 9. Готовність дотримуватися вимог протоколу, що підтверджується належним чином прочитаною, підписаною та датованою інформованою згодою добровольця.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Фебуксостат таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 120 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Аденурик [®] (Фебуксостат), таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 120 мг
15. Супутня терапія	<p>Один учасник (3%) отримував супутні препарати під час цього дослідження.</p> <p>Учасник 020 двічі отримував ацетамінофен поза межами дослідження з приводу помірного головного болю, що виник після прийому Референтного препарату в періоді 1.</p>

16. Критерії оцінки ефективності	<p>Вимірювалися наступні критерії оцінки ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> - середні профілі «концентрація-час» у плазмі крові в лінійній та логарифмічній шкалі; - значення фармакокінетичних параметрів при лікуванні (n=37); - середні значення залишкової площі для досліджуваного та референтного препаратів; - статистичний аналіз C_{max} та AUC_{0-T} для фебуксостату. 																																									
17. Критерії оцінки безпеки	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ступінь впливу 2. Небажані явища: <ul style="list-style-type: none"> - короткий опис небажаних явищ, - відображення небажаних явищ, - аналіз небажаних явищ, - перелік побічних реакцій за темами. 3. Летальні випадки, серйозні побічні реакції та інші значні побічні реакції 4. Клінічна лабораторна оцінка 5. Життєві показники, фізикальні дані та інші спостереження, пов'язані з безпекою <ul style="list-style-type: none"> - життєві показники, - електрокардіограма, - фізикальне обстеження, - супутні ліки. 																																									
18. Статистичні методи	<ol style="list-style-type: none"> 1. Фармакокінетичний план. Основними фармакокінетичними параметрами для цього дослідження були C_{max} та AUC_{0-T}. Інші параметри, такі як T_{max}, AUC_{0-∞}, залишкова площа, λ_Z та T_{half} були надані лише з інформаційною метою. 2. Статистичний план. Для узагальнення небажаних явищ, результатів з безпеки та демографічних змінних (вік, зріст, вага та індекс маси тіла) використовували описову статистику. <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Стандарти біоеквівалентності. Статистичний висновок щодо фебуксостату на основі підходу біоеквівалентності. 2.2. Визначення розміру вибірки. Статистично, враховуючи, що очікуване відношення геометричного середнього квадратичного відхилення до референтного значення має бути в межах 95 і 105%, було оцінено, що найменша кількість суб'єктів, яка відповідає діапазону біоеквівалентності від 80 до 125% зі статистичною апріорною потужністю не менше 80%, становить близько 36 осіб. 																																									
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Age (years)</td> <td style="width: 30%;"></td> <td style="width: 40%; text-align: right;">40</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">N</td> <td style="text-align: right;">40 (13)</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">Mean (SD)</td> <td style="text-align: right;">42.0</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">Median</td> <td style="text-align: right;">19, 62</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">Min, Max</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gender [n(%)]</td> <td style="text-align: right;">MALE</td> <td style="text-align: right;">40 (100.0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ethnicity [n(%)]</td> <td style="text-align: right;">HISPANIC/LATINO</td> <td style="text-align: right;">3 (7.5)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">NOT HISPANIC/NOT LATINO</td> <td style="text-align: right;">37 (92.5)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Race [n(%)]</td> <td style="text-align: right;">WHITE</td> <td style="text-align: right;">32 (80.0)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">BLACK</td> <td style="text-align: right;">5 (12.5)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">ASIAN</td> <td style="text-align: right;">2 (5.0)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">OTHER</td> <td style="text-align: right;">1 (2.5)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Weight (kg) [1]</td> <td style="text-align: right;">N</td> <td style="text-align: right;">40</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Mean (SD)</td> <td style="text-align: right;">77.7 (8.5)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Median</td> <td style="text-align: right;">76.80</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Min, Max</td> <td style="text-align: right;">59.0, 99.1</td> </tr> </table>	Age (years)		40		N	40 (13)		Mean (SD)	42.0		Median	19, 62		Min, Max		Gender [n(%)]	MALE	40 (100.0)	Ethnicity [n(%)]	HISPANIC/LATINO	3 (7.5)	NOT HISPANIC/NOT LATINO	37 (92.5)	Race [n(%)]	WHITE	32 (80.0)	BLACK	5 (12.5)	ASIAN	2 (5.0)	OTHER	1 (2.5)	Weight (kg) [1]	N	40	Mean (SD)	77.7 (8.5)	Median	76.80	Min, Max	59.0, 99.1
Age (years)		40																																								
	N	40 (13)																																								
	Mean (SD)	42.0																																								
	Median	19, 62																																								
	Min, Max																																									
Gender [n(%)]	MALE	40 (100.0)																																								
Ethnicity [n(%)]	HISPANIC/LATINO	3 (7.5)																																								
	NOT HISPANIC/NOT LATINO	37 (92.5)																																								
Race [n(%)]	WHITE	32 (80.0)																																								
	BLACK	5 (12.5)																																								
	ASIAN	2 (5.0)																																								
	OTHER	1 (2.5)																																								
Weight (kg) [1]	N	40																																								
	Mean (SD)	77.7 (8.5)																																								
	Median	76.80																																								
	Min, Max	59.0, 99.1																																								

	<table> <tr> <td>Height (cm)</td> <td>N</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Mean (SD)</td> <td>174.9 (6.4)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Median</td> <td>175.25</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Min, Max</td> <td>160.5, 189.0</td> </tr> <tr> <td>Body Mass Index (kg/m2)</td> <td>N</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Mean (SD)</td> <td>25.41 (2.27)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Median</td> <td>25.570</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Min, Max</td> <td>21.20, 29.49</td> </tr> </table>	Height (cm)	N	40		Mean (SD)	174.9 (6.4)		Median	175.25		Min, Max	160.5, 189.0	Body Mass Index (kg/m2)	N	40		Mean (SD)	25.41 (2.27)		Median	25.570		Min, Max	21.20, 29.49
Height (cm)	N	40																							
	Mean (SD)	174.9 (6.4)																							
	Median	175.25																							
	Min, Max	160.5, 189.0																							
Body Mass Index (kg/m2)	N	40																							
	Mean (SD)	25.41 (2.27)																							
	Median	25.570																							
	Min, Max	21.20, 29.49																							
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні результати демонструють, що геометричне середньоквадратичне відношення C_{max} і AUC_{0-T} фебуксостату становило 98,20% і 99,69% відповідно. Для всіх параметрів відповідні 90% довірчі інтервали були включені в діапазон від 80,00% до 125,00%.</p> <p>Результати цього дослідження вказують на те, що критерії біоеквівалентності були дотримані при застосуванні Досліджуваного препарату та Референтного препарату натщесерце.</p>																								
21. Результати безпеки	<p>На основі результатів цього дослідження можна зробити наступні висновки щодо безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - застосування Досліджуваного та Референтного препаратів здоровим суб'єктам у цьому дослідженні було безпечним і добре переносилося; - у дослідженні не було зафіксовано жодного летального випадку або SAE. Також жоден учасник не був виведений з дослідження з міркувань безпеки; - загалом у 7 з 40 (18%) суб'єктів, які брали участь у цьому дослідженні, було зареєстровано 12 випадків НЯ. З цих подій 6 сталися після застосування Тесту, а інші 6 - після застосування Референтного препарату; - найпоширенішим НЯ, про яке повідомлялося в цьому дослідженні, було запаморочення, яке виникло у 2 осіб (5%), які приймали Тест, та у 1 особи (3%), яка приймала Референтний препарат. Про решту небажаних явищ повідомляло по 1 досліджуваному (3%) після кожного прийому препарату; - частота виникнення НЯ була подібною для осіб, які отримували тестовий препарат та референтний препарат (8% проти 10% відповідно). Про медикаментозні НЯ повідомлялося з однаковою частотою як для Тестового, так і для Референтного препаратів (5%); - більшість НЯ були легкого ступеня тяжкості (11/12, 92%). У цьому дослідженні не було тяжких НЯ; - всі аномальні клінічні лабораторні показники були незначно вищими або нижчими за їхні нормальні діапазони, і жоден з них не вважався дослідником клінічно значущим. 																								
22. Висновок (заклучення)	<p>Усі критерії, що використовувалися для оцінки біоеквівалентності між досліджуваним та референтним препаратами, були виконані. Співвідношення геометричного середнього квадратичного відхилення та відповідний 90% довірчий інтервал для C_{max} та AUC_{0-T} досліджуваного та референтного препаратів були в межах прийнятного діапазону від 80,00 до 125,00%.</p> <p>Таким чином, тестовий препарат (Фебуксостат таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 120 мг, Ронтіс Хеллас С.А., Греція)</p>																								

	<p>вважається біоеквівалентним референтному препарату (Аденурик® [Фебуксостат] таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 120 мг, Менаріні - Фон Хейден ГмбХ, Німеччина) в умовах застосування натщесерце. Загалом, досліджувані препарати були безпечними та добре переносилися суб'єктами, включеними в це дослідження.</p>
--	--

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



Представниця Заявника: Менеджер департаменту з регуляторних питань

ТОВ «ПОЛЬФАРМА ЮА»

Гриценко Ю. А.

(П. І. Б.)