

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
(п. 4, розділ IV)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Найменування лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення): Клофан, крем 2%
- 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація **Гібридний лікарський засіб**
- 2) проведені дослідження о так ні (якщо ні, обґрунтуйте)
Клотримазол був відкритий у 1969 році. Він входить до списку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я. У даний час він затверджений у багатьох країнах світу. Оскільки ми розробляли його як генерик, доклінічні дослідження не проводились.
2. Фармакологія:
- 1) первинна фармакодинаміка Клотримазол є потужним антимікотиком, який діє проти грибків, пригнічуючи синтез ергостеролу, що в свою чергу призводить до структурних та функціональних порушень цитоплазматичної мембрани, що спричиняє витік внутрішньоклітинних сполук фосфору з супутнім розщепленням клітинних нуклеїнових кислот та викидом калію. Клотримазол має широкий спектр антимікотичної дії: окрім дерматофітів та пліснявих грибків, дріжджові гриби особливо чутливі до клотримазолу. *Candida albicans*, *Candida tropicalis* та *Candida parapsilosis* чутливі до всіх азолів, тоді як інші неальбіканські види мають вищі показники мінімальної інгібуючої концентрації (MIK).
- 2) вторинна фармакодинаміка Наноемульсія клотримазолу для хіміотерапії малярії, Vivek Borhadea та співавт. (2012). Мета цього дослідження – оцінити потенціал клотримазолу як

протималарійного препарату. Через погану розчинність у воді та високу ліпофільність він раніше був розроблений у системі на основі наноемульсії. Внутрішній вплив наноемульсії на покращення антималярійної активності клотримазолу оцінювали у мишей, інфікованих *Plasmodium berghei*, і порівнювали зі складом суспензії. У чотириденному супресивному тесті миші, які отримували 10 мг/кг наноемульсії клотримазолу, показали найвище пригнічення паразитемії та; паразитемія була значно нижчою, ніж при прийомі 10 мг/кг суспензії клотримазолу. На початку активності та тесту на рецидив процентне зниження паразитемії було значно вищим у групах наноемульсії клотримазолу 10 та 15 мг/кг порівняно з групою суспензії 15 мг/кг. В обох моделях мишей виживання мишей, які отримували наноемульсію, було значно продовжено порівняно із суспензією в еквівалентних дозах. Пригнічення росту паразитів клотримазолом в наноемульсії залежало від дози, як визначалось за допомогою тесту на лінійну тенденцію.

3) фармакологія безпеки

НД

4) фармакодинамічні взаємодії

Фітохімікати широко присутні у фруктах, овочах та інших рослинах і мають велику користь для здоров'я у зв'язку з їх антиоксидантними властивостями. Взаємодію між фітохімікатами та фармацевтичними препаратами, що використовувались у цьому дослідженні, визначали за допомогою показника адитивності. Мікросоми печінки піддавали дії двох концентрацій (1 або 50 мкМ) фітохімікатів та фармацевтичних препаратів окремо та у комбінаціях. Поодинокі клотримазол пригнічував активність EROD на 40% та 90% контрольного зразка, тоді як дексаметазон – ні. Попереднє дослідження комбінацій клотримазолу з

фітохімікатами насамперед показало синергетичні ефекти. Хоча активність EROD не пригнічувалась у присутності кверцетину або індол-3-карбінолу, було виявлено значне та синергетичне пригнічення, коли будь-який із них поєднувався з клотримазолом або дексаметазоном.

3. Фармакокінетика:

1) аналітичні методи та звіти про їх валідацію

НД

2) поглинання

Клотримазол практично не розчиняється у воді. При нанесенні на шкіру, він проникає на поверхневий шар (епідерміс) без системного всмоктування. Після вагінального введення системно всмоктується 3–10%.

3) розподіл

НД

4) метаболізм

Випробування включало порівняльне дослідження за участю 6 собак породи бігль щодо фармакокінетики флутримазолу та клотримазолу. На підставі перехресного випробування кожна тварина отримувала дозу 5 мг кг (приблизно 100 мікроСі) [14C] флутримазолу та [14C] клотримазолу як внутрішньовенно, так і перорально. Визначали рівні загальної радіоактивності, незміненого препарату та імідазолу, що утворюються в результаті метаболізації незміненого препарату, у плазмі, сечі та фекаліях. Флутримазол мав біологічний період напіввиведення ($t_{1/2}$) 14,4 +/- 3,8 год та кліренс (Cl) 6,7 +/- 0,8 л/год, тоді як значення клотримазолу були дуже різними: $t_{1/2}$ 4,6 +/- 0,8 год і Cl: 13,6 +/- 1,0 тис. Після перорального прийому для флутримазолу розраховували частку поглиненої дози (f) 78 +/- 21% та біодоступність 8,9 +/- 6,1%. Для клотримазолу вони становили: 52 +/-

10% та 4,9 +/- 1,9% відповідно. Обидва препарати продемонстрували значний ефект першого проходження, при цьому 90% поглиненої дози метаболізується до досягнення системного кровообігу. Повне відновлення радіоактивності у фекаліях та сечі через 5 днів після в/в та перорального введення становило 58% та 68% відповідно.

5) виведення

У випробуванні повне відновлення радіоактивності у фекаліях та сечі через 5 днів після в/в та перорального введення становило 58% та 68% відповідно.

6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)

Альбендазол – антигельмінтний засіб широкого спектра дії, що широко застосовується в клінічній медицині та ветеринарії. Метаболізм альбендазолу в кишечнику та печінці призводить до утворення альбендазолу сульфоксиду (активний метаболіт) та альбендазолу сульфону (неактивний метаболіт). Взаємодія *in vitro* з клотримазолом та фармакокінетичні дослідження підтверджують цю взаємодію. Фармакокінетичні параметри, отримані після перорального одночасного прийому альбендазолу сульфоксиду та клотримазолу, підтверджували пригнічення *in vitro* утворення альбендазолу сульфону, оскільки співвідношення площі під кривими концентрації та плазми концентрації сульфоксид/сульфон ($AUC(ABZSO)/AUC(ABZSO_2)$) було значно вищим (38,1%). Крім того, AUC та C (max) для альбендазолу сульфону були значно нижчими. Ефект клотримазолу також вивчався після тривалого лікування. Ці результати пропонують подальше розуміння метаболізму препаратів бензimidазолу та підкреслюють труднощі, пов'язані з лікуванням людей цими протигельмінтними препаратами, оскільки після тривалого лікування

лікарські взаємодії є різними.

7) інші фармакокінетичні дослідження

НД

4. Токсикологія:

1) токсичність однократної дози

Касперс і Мюллер (1994) повідомляють про гостру токсичність клотримазолу на Даніо-реріо. Рибу тестували в напівстатичних умовах, а концентрації клотримазолу вимірювали протягом усього тесту на початку, через 24 години та через ще 24 години. Відповідні значення варіювали від 0,26 до 0,30 мг/л. Жодна риба не загинула під час випробування, однак після 96-годинного впливу дві риби продемонстрували ненормальну поведінку плавання.

2) токсичність багатократних доз

Субхронічну токсичність клотримазолу для *Oncorhynchus mykiss* оцінювали згідно з Керівництвом OECD 215 (Bruns, 2003c). Реакціями, що оцінювались, були смертність риб, порушення поведінки та вага сирої тканини мальків риб після 28-денної дії клотримазолу. Досліджувані концентрації становили 0,001, 0,0032, 0,01, 0,032 та 0,1 мг/л. Одна риба загинула через 28 днів при номінальній концентрації 0,1 мг/л. Статистична концентрація, що не призводить до видимих ефектів, отримана за даними про зростання, становить 0,025 мг/л, виражена як середня виміряна концентрація.

3) генотоксичність:
in vitro

Клотримазол не є генотоксичним *in vitro*

in vivo (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики)

Клотримазол не є генотоксичним *in vivo*

4) канцерогенність:

довгострокові дослідження

Канцерогенний потенціал клотримазолу досліджували у 78-тижневому дослідженні на щурах. Не було жодних доказів канцерогенного потенціалу при дозах, включаючи дієтичні концентрації, еквівалентні 150 мг/кг/добу.

короткострокові або середньострокові дослідження

НД

додаткові дослідження

НД

5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:

НД

вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток

Дослідження репродуктивної токсичності проводили з використанням перорального способу введення клотримазолу у мишей, щурів та кроликів. При застосуванні 50 мг/кг клотримазолу в раціоні щурів виживання новонароджених тварин зменшилось. Однак дієтичні дози до 25 мг/кг включно не погіршували розвиток цуценят. Дози до 50 мг/кг включно не впливали на фертильність.

ембріотоксичність

Доведено, що клотримазол є ембріотоксичним для щурів та мишей, якщо його вводили перорально у дозі, що є у 100 разів більшою за звичайну дозу для людини; цей ефект може бути вторинним для токсичності для матері. Клотримазол не був тератогенним у мишей, кроликів або щурів при пероральному застосуванні до 200, 180 або 100-кратної дози і відповідно до дози для людини. Крім того, дослідження репродукції на мишах із застосуванням перорального клотримазолу у дозі, що перевищує звичайну дозу для людини в дозі, яка вводилася за 9 тижнів до спаровування через відлучення, призвели до погіршення парування, зменшення кількості життєздатного молодняку та

зменшення виживання до відлучення; жодних ефектів не спостерігалось, коли застосовували дози, що перевищували звичайну дозу для людини у 60 разів. У подібних дослідженнях на щурах із застосуванням пероральних доз, що в 50 разів перевищують звичайну дозу для людини, спостерігалось незначне зменшення кількості щенят та зниження життєздатності щенят. Клотримазол є ембріотоксичним для щурів та мишей, якщо його вводять у дозах, що перевищують дозу для дорослої людини (у мг/кг), можливо, вторинну щодо токсичності для матері. Препарат не був тератогенним у мишей, кроликів та щурів, якщо його вводили в дозах, що перевищували дозу для людини.

пренатальна та постнатальна токсичність

НД

дослідження, в яких препарат вводять потомству (статеві незрілим тваринам) та/або оцінюються довгострокові ефекти

НД

б) місцева переносимість

Це було дослідження, яке відповідало вимогам НЛП і проводилось компанією Schering у 1981 р. у штаті Нью-Джерсі. Три групи самки біглів у період статевого спокою (по 5 у групі) утримувались у відповідних умовах навколишнього середовища. Клотримазол, 4% вагінальний крем (5 грамів) вводили інтравагінально одній групі. Інша група отримала вагінальний крем плацебо. Третя група використовувалась для контролю потенційних механічних травм, ця група пройшла процедуру дозування, але з порожнім шприцом. Лікування проводили один раз на добу протягом 14 днів. Ефекти, пов'язані з лікуванням, оцінювались на основі фізичних спостережень, включаючи зовнішній вигляд слизової оболонки піхви, масу тіла, споживання їжі, загальну патологію та дослідження ділянок вагінальної тканини під

мікроскопом. Деякі зміни піхви (еритема, набряк, запалення) спостерігалися під мікроскопом у всіх групах, включаючи контрольні. У двох із п'яти собак, які отримували клотримазол, спостерігалась легка базаліозна гіперплазія, яка вважалася вторинною щодо наявного запалення.

7) додаткові дослідження токсичності:	НД
антигенність (утворення антитіл)	НД
імунотоксичність	НД
вивчення механізмів дії	НД
лікарська залежність	НД
токсичність метаболітів	НД
токсичність домішок	НД
інше	НД

5. Висновок щодо доклінічного дослідження

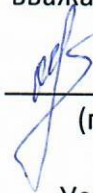
Було проведено ряд досліджень, що демонструють значну антимікотичну, протидіарейну дію клотримазолу на різних моделях. Згідно з доклінічними даними, вони включають інгібування саркоплазматичного ретикулуму Ca^{2+} -АТФази, виснаження внутрішньоклітинного кальцію та блокування кальціезалежних калієвих каналів та потенціалзалежних кальцієвих каналів.

Було продемонстровано, що місцеве застосування клотримазолу ефективне для лікування локалізованих дерматофітозів у собак.

Якість продукту є прийнятною, і жодних

нових доклінічних досліджень виявлено не було. Продукт заявника є ідентичним продукту порівняння. Вважається, що значний клінічний досвід застосування клотримазолу продемонстрував терапевтичну цінність сполуки. Отже, співвідношення користь/ризик вважається позитивним.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

Усенко О.А.

(П.І.П)

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
(п. 4, розділ IV)

Звіт про клінічні дослідження

- | | |
|---|--|
| 1. Найменування лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення): | Клофан, крем 2% |
| 2. Заявник | ТОВ «Гледфарм ЛТД», Україна |
| 3. Виробник | Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Індія, СП-289 (А), РІІКО Індастріал арае, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія |
| 4. Проведені дослідження: | ✓ так о ні (якщо ні, обґрунтуйте) |
- Клофан, крем 2%, виробником якого є Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Індія та Зовнішній 2% крем від молочниці Канестен®, Байер, Ньюбері Беркшир, Великобританія, є лікарськими засобами для місцевого застосування. Для цієї групи препаратів було прийнято рішення довести еквівалентність референтному препарату, а саме порівняльне дослідження протигрибкової ефективності *in vitro*. Згідно з результатами, отриманими в результаті антибактеріального дослідження, і новатор, і досліджуваний продукт є досить ефективними засобами для стримування росту мікроорганізмів.
- | | |
|---|-----------------------------------|
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Гібридний лікарський засіб |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер протоколу клінічного випробування | НД |
| 6. Фаза клінічного випробування | НД |
| 7. Період клінічного випробування | НД |
| 8. Країни, де проводилось клінічне випробування | НД |

- | | |
|--|----|
| 9. Кількість досліджуваних | НД |
| 10. Основна мета та первинна і вторинна мета дослідження | НД |
| 11. Дизайн клінічного випробування | НД |
| 12. Основні критерії включення | НД |
| 13. Досліджуваний препарат, спосіб застосування, сила дії | НД |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | НД |
| 15. Супутня терапія | НД |
| 16. Критерії оцінки ефективності | НД |
| 17. Критерії оцінки безпеки | НД |
| 18. Статистичні методи | НД |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса і т.д.) | НД |
| 20. Результати аналізу ефективності | НД |
| 21. Результати аналізу безпеки | НД |
| 22. Висновок (заключення) | НД |
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | |



(підпис)

Усенко О.А.

(П.І.П)