


ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Посаконазол-Тева, суспензія оральна, 40 мг/мл
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<p>так ні X якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Посаконазол-Тева, суспензія оральна, 40 мг/мл є генеричним лікарським засобом до Ноксафіл[®], суспензія оральна, 40 мг/мл, Мерк Шарп і Доум Б.В. Нідерланди (місцевий представник у Великобританії: Мерк Шарп і Доум Лтд., Сполучене Королівство).</p> <p>Згідно вимог міжнародних керівництв та українського законодавства до даного типу лікарського засобу (генеричний) результати власних доклінічних досліджень не вимагаються та представлені відповідними даними опублікованої наукової літератури (загальнодоступна інформація).</p>
2. Фармакологія:	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
1) первинна фармакодинаміка	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
2) вторинна фармакодинаміка	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3) фармакологія безпеки	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4) фармакодинамічні взаємодії	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
2) всмоктування	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3) розподіл	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства

4) метаболізм	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
5) виведення	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
7) інші фармакокінетичні дослідження	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
2) токсичність у разі повторних введень	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3) генотоксичність: in vitro	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
додаткові дослідження	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
ембріотоксичність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
пренатальна і постнатальна токсичність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства

дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
б) місцева переносимість	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
7) додаткові дослідження токсичності:	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
антигенність (утворення антитіл)	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
імунотоксичність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
дослідження механізмів дії	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
лікарська залежність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
токсичність метаболітів	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
токсичність домішок	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
інше	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Згідно вимог міжнародних керівництв та українського законодавства до даного типу лікарського засобу (генеричний) результати власних доклінічних досліджень не вимагаються та представлені відповідними даними опублікованої наукової літератури (загальнодоступна інформація).
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <u>Бондар Н.М.</u> <u>Менеджер з реєстрації ТОВ «Тева Україна»</u>
	<u>Кухарська О.С.</u> <u>Керівник регуляторного відділу ТОВ «Тева Україна»</u>

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Посаконазол-Тева, суспензія оральна, 40 мг/мл
2. Заявник	ТОВ «Тева Україна»
3. Виробники	Дженефарм СА (Generpharm SA) 18 км Марафон Авеню, Палліні, Атика, 15351, Греція (18th km Marathonos Ave, Pallini Attiki, 15351, Greece)
4. Проведені дослідження:	так X ні якщо ні, обґрунтувати Дослідження 15-037
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження 15-037: з відкрите, збалансоване, рандомізоване, однократного введення з двома схемами лікування, двохкогортне, з двома періодами, перехресне дослідження біоеквівалентності Посаконазол-Тева, суспензія оральна, 40 мг/мл (досліджуваний лікарський засіб: Дженефарм СА, Греція) і Ноксафіл®, суспензія оральна, 40 мг/мл (референтний лікарський засіб: Мерк Шарп і Доум Лтд., Сполучене Королівство) у здорових дорослих суб'єктів чоловічої статі при прийомі після їжі.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	від 08 жовтня 2015 р. по 30 жовтня 2015 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість суб'єктів: 42 Кількість суб'єктів, що завершили дослідження: 42
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Це дослідження біоеквівалентності було проведене з метою порівняння швидкості та ступеня всмоктування посаконазолу із Посаконазолу-Тева, суспензія оральна, 40 мг/мл (досліджуваний препарат) від Дженефарм СА, Греція і Ноксафіл®, суспензія оральна, 40 мг/мл (референтний препарат) від Мерк Шарп і Доум, Сполучене Королівство у здорових дорослих суб'єктів чоловічої статі при прийомі після їжі. Також метою дослідження було проведення моніторингу порівняння безпеки і переносимості одиничної дози Посаконазол-Тева, суспензія оральна, 40 мг/мл у здорових дорослих суб'єктів чоловічої статі при прийомі після їжі.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, однократного введення з двома схемами лікування,

	двохкогортне, з двома періодами, перехресне дослідження біоеквівалентності у здорових дорослих суб'єктів чоловічої статі при прийомі після їжі.
12. Основні критерії включення	Здорових волонтерів-добровольців чоловічої статі віком від 18 до 45 років (включно) обирали на основі лабораторних аналізів під час скринінгу, демографічних даних (вік, зріст, вага та ІМТ), збору анамнезу, клінічного огляду та основних показників життєдіяльності організму, рентгенівського знімку грудної клітини (задньо-передня проекція) і даних ЕКГ. Аналіз сечі на зловживання наркотиками і пробу на алкоголь у видихуваному повітрі проводили на момент реєстрації для кожного періоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний препарат (Т) – Посаконазол-Тева, суспензія оральна, 40 мг/мл, виробник Дженефарм СА, 18 км Марафон Авеню, Палліні, Атика, 15351, Греція Серія ном.: DPA-01 Дата виготовлення: квітень 2015 р. Дата повторного тестування: 30 жовтня 2015 р.</p> <p>Метод застосування: Після нічного голодування щонайменше 10 годин, кожний суб'єкт отримував стандартний висококалорійний сніданок із високим вмістом жирів, який суб'єкт повністю споживав протягом 30 хвилин. Точно через 30 хвилин після початку прийому висококалорійного сніданку із високим вмістом жирів досліджуваний препарат, Посаконазол-Тева, суспензія оральна, 40 мг/мл (400 мг як 10 мл) вливали в рот суб'єкта у положенні сидячи, після чого старанно перевіряли, чи весь препарат був проковтнутий. Суб'єкт приймав препарат із приблизно 50 мл води із об'єму приблизно 240 мл води кімнатної температури. Частину цього об'єму води (приблизно 2 x 10 мл) використовували для ретельного промивання шприца-дозатора двічі. Після цього суб'єкту давали промивну рідину і залишок з 240 мл води, щоб забезпечити повний прийом дози досліджуваного препарату.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Референтний препарат (R) – Ноксафіл®, суспензія оральна, 40 мг/мл, власник реєстраційного посвідчення: Мерк Шарп і Доум Лтд. /Merck Sharp & Dohme Ltd. (Хертфорд Роуд, Ходдесдон, EN11 9BU, Сполучене Королівство/ Hertford Road, Hoddesdon, EN11 9BU, United Kingdom). Серія номер.: H23301 Дата виготовлення: червень 2014 р. Придатний до: червень 2017 р.</p>

	<p>Метод застосування: Після нічного голодування щонайменше 10 годин, кожний суб'єкт отримувал стандартний висококалорійний сніданок із високим вмістом жирів, який суб'єкт споживав протягом 30 хвилин. Точно через 30 хвилин після початку прийому висококалорійного сніданку із високим вмістом жирів препарат дослідження, Ноксафіл[®], суспензія оральна, 40 мг/мл (400 мг як 10 мл) вливали у рот суб'єкта у положенні сидячи, після чого старанно перевіряли, чи весь препарат був проковтнутий. Суб'єкт приймав препарат із приблизно 50 мл води із об'єму приблизно 240 мл води кімнатної температури. Частину цього об'єму води (приблизно 2 x 10 мл) використовували для старанного промивання шприца-дозатора двічі. Після цього суб'єкту давали промивну рідину і залишок з 240 мл води, щоб забезпечити повний прийом дозованого досліджуваного препарату.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Суб'єктів перевіряли на споживання субстратів СYP3A4 (наприклад, терфенадину, астемізолу, цизаприду, пимозиду, галофантрину або хінідину) та/або алкалоїдів ріжків (наприклад, ерготаміну, дигідроерготаміну, ергоновіну і метилергоновіну) та/або інгібіторів редуктази HMG-CoA (симвастатину, ловастатину і аторвастатину) протягом 30 діб після першого прийому препарату дослідження.</p> <p>Жоден із суб'єктів не повідомив про прийом одночасних лікарських засобів протягом зазначеного періоду часу.</p> <p>Суб'єктів також інструктували не приймати рецептурні лікарські засоби (включаючи трав'яні засоби) та/або будь-які безрецептурні лікарські засоби протягом дослідження і до завершення дослідження.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Дизайн цього дослідження передбачав проведення оцінки і порівняння оральної біодоступності досліджуваного і референтного засобів. Отже, ефективність безпосередньо не визначалася. Замість цього, для кожної схеми лікування оцінювалися фармакокінетичні параметри C_{max} і AUC_{0-72h} (як сурогати вимірювань ефективності) на основі виміряних концентрацій лікарського засобу у зразках плазми, зібраних під час клінічної фази. Інші параметри фармакокінетики (T_{max}, $t_{1/2}$ і K_{el}) оцінювалися з інформаційною метою.</p> <p>Оцінка біоеквівалентності проводилася на основі 90% довірчих інтервалів для різниці середніх значень, отриманих методом найменших квадратів</p>

	<p>для логарифмічно-перетворених C_{\max} і AUC_{0-72h} для посаконазолу, отриманих після застосування одиничної дози при прийомі після їжі.</p> <p>Задоволенням критеріїв біоеквівалентності вважались такі значення, коли повні довірчі інтервали для різниці середніх обох логарифмічно-перетворених C_{\max} and AUC_{0-72h} залишалися в межах 80,00 – 125,00 %.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>В оцінку безпеки включили всіх суб'єктів, що отримали хоча б одну дозу препарату дослідження. Оцінка безпеки ґрунтувалась на клінічних лабораторних аналізах, рентгені грудної клітини (передньо-задня проекція), записах ЕКГ, клінічному дослідженні і основних показниках життєдіяльності організму (температура під пахвою, частота пульсу променевої артерії, артеріальний тиск і частота дихання у положенні сидячи) і клінічній лабораторній оцінці безпеки після завершення дослідження.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичні параметри: Застосовуючи оцінені профілі концентрації-часу для посаконазолу, були обчислені такі фармакокінетичні параметри за допомогою некомпартментної моделі Phoenix WinNonlin версія 6.3. Первинні фармакокінетичні параметри: C_{\max} і AUC_{0-72h}. Вторинні фармакокінетичні параметри: T_{\max}, $t_{1/2}$ і K_{el}.</p> <p>Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів проводили за допомогою PROC GLM процедури SAS® (SAS Institute Inc., США) версія 9.3.</p> <p>Для фармакокінетичних параметрів посаконазолу обчислювали і представляли дескриптивну статистику.</p> <p>Логарифмічно-перетворені фармакокінетичні параметри C_{\max} і AUC_{0-72h} проходили варіаційний аналіз (ANOVA) для оцінки біоеквівалентності. Модель включала послідовність, суб'єкта (послідовність), період і впливи рецептури як фактори із фіксованими ефектами.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Середній вік, зріст, вага та ІМТ становили, відповідно, 28,0 років, 167,6 см, 63,209 кг і 22,46 кг/м². Всі суб'єкти були азійського походження. Всі суб'єкти не палили, не зловживали алкоголем і не були вегетаріанцями. Таблиця індивідуальних</p>

	та середніх демографічних даних наведена в розділі 14.1 Звіту про клінічне дослідження.
20. Результати ефективності	90 % довірчі інтервали для різниць зважених середній логарифмічно-перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-72h} для посаконазолу перебували у прийнятних границях для біоеквівалентності 80,00 – 125,00%.
21. Результати безпеки	<p>Протягом цього дослідження не було виявлено жодних тяжких побічних реакцій або побічних реакцій, що загрожували життю.</p> <p>Частота побічних реакцій, як загальних, так і пов'язаних із досліджуванним лікарським засобом, протягом всього дослідження була низькою.</p> <p>В цілому, чотири (04) побічні реакції було відмічено в дослідженні у 04 суб'єктів (суб'єкти ном. 02, 25, 39 і 41) з 42; вони були виявлені клінічним лабораторним дослідженням безпеки після завершення дослідження (клінічно значущі зміни лабораторних параметрів).</p> <p>Клінічно значущі лабораторні аномалії (задокументовані, як побічні реакції), відмічені протягом клінічної лабораторної оцінки безпеки після завершення дослідження, включали зниження гемоглобіну (01 суб'єкт, 1,2%), підвищення СГОТ (01 суб'єкт, 1,2%), лейкоцитоз (01 суб'єкт, 1,2%) і підвищення лужної фосфатази (01 суб'єкт, 1,2%). Оскільки це було виявлено під час аналізу безпеки після завершення дослідження, їх не можна приписати ані досліджуваному (Т), ані референтному (R) препарату. Отже, побічні реакції, асоційовані із клінічно значущими лабораторними результатами після дослідження, були пов'язані з дією обох препаратів</p> <p>Із чотирьох (04) відмічених побічних реакцій, за інтенсивністю три (03) були класифіковані, як «легкі» і одна (01) була класифікована, як «помірної важкості».</p> <p>Із чотирьох (04) відмічених побічних реакцій, дві (02) побічні реакції вважались можливо пов'язаними із препаратом дослідження і дві (02) вважались малоймовірно пов'язаними із препаратом дослідження.</p>

	<p>Суб'єкти ном. 02, 25, 39 і 41 не з'явилися до клінічної установи для повторного тестування після низки спроб зв'язатися із ними, а отже, були класифіковані, як втрачені для спостереження.</p> <p>Перелік і короткий огляд всіх побічних реакцій наведені у розділах 14.3.1 і 14.3.4.</p> <p>Досліджуваний і референтний препарати мали співставну безпеку і переносимість.</p> <p>Було виявлено, що лікарський засіб показав себе, як безпечний і такий, що добре переноситься після застосування одиничних доз Посаконазол-Тева, суспензія оральна, 40 мг/мл (400 мг як 10 мл) у здорових дорослих суб'єктів чоловічої статі при прийомі після їди.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>C_{max} Відношення зважених геометричних середніх для досліджуваного лікарського засобу (Т) і референтного лікарського засобу (R) для логарифмічно-перетвореного фармакокінетичного параметру C_{max} посаконазолу було визначено, як 106,53%.</p> <p>90% довірчий інтервал для відношення зважених геометричних середніх для логарифмічно-перетвореного фармакокінетичного параметру C_{max} посаконазолу було визначено, як 94,88 – 119,62%.</p> <p>AUC_{0-72h} Відношення зважених геометричних середніх для досліджуваного лікарського засобу (Т) і референтного лікарського засобу (R) для логарифмічно-перетвореного фармакокінетичного параметру AUC_{0-72h} посаконазолу було визначено, як 98,81%.</p> <p>90% довірчий інтервал для відношення зважених геометричних середніх для логарифмічно-перетвореного фармакокінетичного параметру AUC_{0-72h} посаконазолу було визначено, як 89,51 – 109,09%.</p> <p>90% довірчий інтервал для різниць зважених середніх для логарифмічно-перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-72h} для посаконазолу перебував у прийнятних граничних межах біоеквівалентності 80,00 – 125,00%.</p>

	Таким чином, робиться висновок, що досліджуваний лікарський засіб (Т) Посаконазол-Тева, суспензія оральна, 40 мг/мл і референтний засіб (R) Ноксафіл [®] , суспензія оральна, 40 мг/мл є біоеквівалентними.
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 Бондар Н.М. <u>Менеджер з реєстрації ТОВ «Тева Україна»</u>
	 Кухарська О.С. <u>Керівник регуляторного відділу ТОВ «Тева Україна»</u>