



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):                               | <b>ОНХОФІН</b><br>таблетки по 250 мг; по 7 таблеток у блистері,<br>по 2 блистери в картонній коробці |     |                                  |    |                          |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація                                     | Генеричний лікарський засіб,<br>однокомпонентний   |     |                                  |    |                          |
| 2) проведені дослідження   | <input type="radio"/>  | так | <input checked="" type="radio"/> | ні | якщо ні,<br>обґрунтувати |
| Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб                     |  |     |                                  |    |                          |
| 2. Фармакологія:   | Не застосовується  |     |                                  |    |                          |
| 1) первинна фармакодинаміка  | Не застосовується  |     |                                  |    |                          |
| 2) вторинна фармакодинаміка  | Не застосовується  |     |                                  |    |                          |
| 3) фармакологія безпеки  | Не застосовується  |     |                                  |    |                          |
| 4) фармакодинамічні взаємодії  | Не застосовується  |     |                                  |    |                          |
| 3. Фармакокінетика: Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб |  |     |                                  |    |                          |
| 1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації  | Не застосовується  |     |                                  |    |                          |
| 2) всмоктування  | Не застосовується  |     |                                  |    |                          |
| 3) розподіл  | Не застосовується  |     |                                  |    |                          |
| 4) метаболізм  | Не застосовується  |     |                                  |    |                          |

|   |                   |
|---|-------------------|
| 5) виведення  | Не застосовується |
| 6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)  | Не застосовується |
| 7) інші фармакокінетичні дослідження  | Не застосовується |
| 4. Токсикологія: Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб     |                   |
| 1) токсичність у разі одноразового введення   | Не застосовується |
| 2) токсичність у разі повторних введень   | Не застосовується |
| 3) генотоксичність:<br><i>in vitro</i>  | Не застосовується |
| <i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)   | Не застосовується |
| 4) канцерогенність:   | Не застосовується |
| довгострокові дослідження   | Не застосовується |
| короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості  | Не застосовується |
| додаткові дослідження   | Не застосовується |
| 5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:  | Не застосовується |
| вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток   | Не застосовується |
| ембріотоксичність   | Не застосовується |
| пренатальна і постнатальна токсичність  | Не застосовується |
| дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія | Не застосовується |

|  |  |
|--|--|
| 6) місцева переносимість                     | Не застосовується  |
| 7) додаткові дослідження токсичності:        | Не застосовується  |
| антигенність (утворення антитіл)             | Не застосовується  |
| імунотоксичність                             | Не застосовується  |
| дослідження механізмів дії                   | Не застосовується  |
| лікарська залежність                         | Не застосовується  |
| токсичність метаболітів                      | Не застосовується  |
| токсичність домішок                          | Не застосовується  |
| інше   | Не застосовується  |
| 5. Висновки щодо доклінічного вивчення       | В зв'язку з тим, що даний лікарський засіб є генеричним, тому не потребує проведення ніяких клінічних досліджень.  |
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | <br><br>(підпис)<br><u>Барчаківська Тетяна Миколаївна</u><br>(П. І. Б.) |

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються для державної  
реєстрації (перереєстрації), а також  
експертизи матеріалів щодо внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ ПРО КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ**

|  |   |              |                 |    |                       |
|--|---|--------------|-----------------|----|-----------------------|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):       | <b>ОНХОФІН</b><br>таблетки по 250 мг; по 7 таблеток у блистері, по 2 блистери в картонній коробці   |              |                 |    |                       |
| 2. Заявник   | Ауробіндо Фарма Лтд, Індія  |              |                 |    |                       |
| 3. Виробник  | Ауробіндо Фарма Лімітед - Юніт III<br>Сарвей № 313, 314 - Блоки I, II, III, IV, Бачупалі, Бачупалі<br>Мандал, Медчал-Малкаджірі Дістрікт, Штат Телангана,<br>500090, Індія  |              |                 |    |                       |
| 4. Проведені дослідження:  | <b>1 [Дослідження біоеквівалентності]</b>   | так          | 1               | ні | Якщо ні, обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, відповідно до якого проводилась або планується реєстрація | Генеричний лікарський засіб, однокомпонентний   |              |                 |    |                       |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування      | Відкрите рандомізоване, з двома схемами лікування, з двома послідовностями, з двома періодами, перехресне, порівняльне дослідження біодоступності при пероральному застосуванні однократної дози Онхофін, таблетки по 250 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед - Юніт III, Індія та Ламзіл, таблетки по 250 мг (Референтний лікарський засіб) виробництва Сандоз Фармасьютікалс, Карнберлі, Великобританія, у 48 (+2 в режимі очікування) здорових дорослих, чоловіків натщесерце.<br><b>Номер дослідження Ter-09/06</b> |              |                 |    |                       |
| 6. Фаза клінічного дослідження   | З 24 червня 2006 року по 8 липня 2006 року  |              |                 |    |                       |
| 7. Період проведення клінічного випробування   | Період  | Дата початку | Дата закінчення |    |                       |
|  | I   | 24.06.2006.  | 29.06.2006.     |    |                       |
|  | II  | 03.07.2006.  | 08.07.2006.     |    |                       |
| 8. Країни, де проводилось клінічне випробування                                      | Клінічне відділення, відділення клінічної фармакології, Дослідницький центр APL, Плот № 33 – 35, 2-й 3-й поверх, Лікарня Мірра Малтгіспешіаліті, Аллурі Сітарама раджу Нагар, Опп. Дж. П. Н., Нагар, Міяпур, Хайдарабад-500 050   |              |                 |    |                       |

|   |   |
|---|---|
| 9. Кількість пацієнтів у дослідженні                                | Зареєстровано: 48 (+2 в режимі очікування)<br>Завершили: 47   |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного дослідження                    | Статистичний звіт чітко вказує, що 90% довірчі інтервали для Ln-трансформованих даних $C_{max}$ $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-\infty}$ для Онхофіну, таблетки по 250 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед - Юніт III, Індія, порівняно з Ламізил, таблетки по 250 мг (Препарат порівняння) від Сандоз Фармасьютікалс, Карнберлі, Великобританія, Великобританія, знаходились у допустимих межах біоеквівалентності (80 – 125%), і тому випробуваний продукт біоеквівалентний референтному лікарському засобу в умовах застосування натщесерце.                                |
| 11. Дизайн клінічного дослідження                                   | Відкрите рандомізоване, з двома схемами лікування, з двома послідовностями, з двома періодами, перехресне, порівняльне дослідження біодоступності при пероральному застосуванні однократної дози Онхофін, таблетки по 250 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед - Юніт III, Індія та Ламізил, таблетки по 250 мг (Референтний лікарський засіб) виробництва Сандоз Фармасьютікалс, Карнберлі, Великобританія, у 48 (+2 в режимі очікування) здорових дорослих, чоловіків натщесерце.  |
| 12. Основні критерії включення                                      | Здорові чоловіки віком від 18 до 50 років Індекс маси тіла в межах 19 – 26 кг/м <sup>2</sup> . Відсутність маркерів захворювань ВІЛ 1 і 2 типу, вірусу гепатиту В і С та антикардіоліпінового тесту. Відсутність значних захворювань або клінічно значущих аномальних лабораторних показників при лабораторній оцінці, історії хвороби та фізичному обстеженні під час скринінгу.<br>Негативні результати у сечі на предмет зловживання лікарськими засобами (бензодіазепіни, кокаїн, опіоїди, амфетаміни, каннабіноїди та барбітурати) протягом дня реєстрації для періоду I та періоду II випробування. |
| 13. Досліджений лікарський засіб, спосіб застосування, ефективність | <b>Досліджуваний лікарський засіб (Д):</b> Онхофін, таблетки по 250 мг<br><b>Спосіб застосування:</b> Після утримання від їжі під наглядом протягом щонайменше 10 годин, пацієнти отримували одну пероральну дозу призначеної лікарської форми з 240 мл води згідно з графіком рандомізації.<br>Номер серії: TE2505002  |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, ефективність    | <b>Препарат порівняння:</b> Ламізил, таблетки 250 мг<br><b>Спосіб застосування:</b> Після утримання від їжі під наглядом протягом щонайменше 10 годин, пацієнти отримували одну пероральну дозу призначеної лікарської форми з 240 мл води згідно з графіком рандомізації.<br>Номер серії: U0108A   |
| 15. Супутня терапія   | Пацієнту № S21, у якого спостерігалася аномальна температура в ротовій порожнині, були застосовані таблетки Кроцин (що містить Парацетамол-500 мг) вводили перорально триразово протягом чотирьох днів. Як виявилось, це були протималярійні таблетки Clo-kit, що містять таблетку  |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>оранжевого кольору (містить хлорохіну фосфат-1000 мг) та таблетку рожевого кольору (містить хлорохіну фосфат-500 мг), через 6, 24 та 48 годин відповідно, та таблетки Омее-D (що містить омепразолу 20 мг та домперидону 10 мг), які застосовували один раз на добу протягом чотирьох днів.</p> <p>Пацієнту № S6, який мав температуру тіла відмінну від норми, застосовували Кроцин, таблетки (містять Парацетамол 500 мг), які застосовували перорально три рази на добу протягом двох днів, а ЛЗ Цифран, таблетки (містить ципрофлоксацину гідрохлорид 500 мг) призначали протягом п'яти днів.</p> <p>Для кожного з пацієнтів під номером S22, S30 та S42. Дексоранж, капсули (що містить заліза амонію цитрат – 160 мг, Vitamin 1312 - 7,5 мкг фолієвої кислоти 0,5 мг, цинку сульфату моногідрату 20,61 мг), які призначали два рази на день протягом місяця.</p>   |
| <p>16. Критерії оцінки ефективності</p> | <p>Зразки крові відбирали перед застосуванням першої дози та через 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 1,25, 1,5, 1,75, 2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,5, 4,0, 5,0, 6,0, 8,0, 12,0, 16,0, 24,0, 48,0, 72,0 та 96,0 годин після введення дози, як описано в протоколі (Дослідження No: Ter-09/06, Версія: Фінальна), а плазму відокремлювали центрифугуванням у холодильному режимі. Зразки, зібрані у визначені в досліджуваному періоді моменти, центрифугували (при 2500 RCF та 4<sup>0</sup> С хвилин для відділення плазми, одразу після отримання зразків крові від усіх пацієнтів. Відокремлені зразки плазми переносили в морозильну камеру з температурою нижче -20° С для тимчасового зберігання до 4,00 годин, після чого, переносили безпосередньо в морозильну камеру з температурою нижче -70° С для зберігання до аналізу.</p>  |
| <p>17. Критерії оцінки безпеки</p>      | <p>Протягом усього періоду випробування було зареєстровано чотирнадцять небажаних явищ, з яких одне побічне явище, про яке повідомлялося під час випробування, та тринадцять інших, що були виявленні після дослідження.</p> <p>У I Період під час 96,0-годинного амбулаторного візиту випробуваний № S21 скаржився на головний біль та біль у тілі з першого дня. Під час перевірки життєво важливих ознак, було встановлено, що температура в ротовій порожнині пацієнта не відповідає нормі. Було діагностовано малярію.</p> <p><b>Після випробування:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• На момент останньої амбулаторної перевірки життєво важливих ознак (96,0 годин) температура тіла пацієнта № S6 виявилася ненормальною, і в результаті оцінки після дослідження було встановлено, що кількість лейкоцитів у пацієнта становила 12400/мм<sup>3</sup>, що є клінічно значущим.</li> <li>• Встановлено, що загальний білірубін для пацієнта № S3</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>становив 1,2 мг/дл. що було клінічно значущим.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Було встановлено, що АСТ та АЛТ для пацієнта № S5 становили 46 од/л та 102 Од/л відповідно, що було клінічно значущим.</li> <li>• Встановлено що загальний білірубін для пацієнта № S14 становив 1,4 мг/дл. що було клінічно значущим.</li> <li>• Встановлено, що загальний білірубін для пацієнта № S20 становив 1,2 мг/дл. що було клінічно значущим.</li> <li>• Встановлено, що рівень гемоглобіну у пацієнта № S22 становив 11,4 мг%, що було клінічно значущим.</li> <li>• Було встановлено, що АСТ, АЛТ та Gamma GT для пацієнта № S26 становили 81 Од/л, 95 Од/л та 149 Од/л відповідно, що було клінічно значущим.</li> <li>• Встановлено, що рівень гемоглобіну в пацієнта № S30 становив 11,6 мг%, що було клінічно значущим.</li> <li>• Встановлено що рівень сечової кислоти для пацієнта № S36 становив 8,1 мг/дл. що було клінічно значущим.</li> <li>• Встановлено, що рівень гемоглобіну в пацієнта № S42 становив 10,9 мг%, що було клінічно значущим.</li> <li>• Встановлено, що кількість тромбоцитів в пацієнта № S43 становила 1,22 тис./мм<sup>3</sup>, що було клінічно значущим.</li> <li>• Встановлено, що рівень АЛТ у пацієнта № S48 становив 72 Од/л, що було клінічно значущим.</li> <li>• Встановлено, що загальний білірубін у пацієнта № S49 становив 1,2 мг/дл, що було клінічно значущим.</li> </ul> |
| <p>18. Статистичні методи</p>  | <p>Для статистичного аналізу були включені фармакокінетичні дані всіх 45 пацієнтів, які завершили випробування. Аналізи включали узагальнену статистику, аналіз співвідношень, дисперсійний аналіз (ANOVA), варіабельність пацієнтів, 90% довірчі інтервали та аналіз сили дослідження. Для статистичного аналізу було використане програмне забезпечення SAS® PROC GLM версії 9.1.3. Біоеквівалентність оцінювали за допомогою підходу біоеквівалентності середніх значень на основі співвідношення середніх Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0 \rightarrow t}</math> та <math>AUC_{0 \rightarrow \infty}</math>.</p>  |
| <p>19. Демографічні показники досліджуваного населення (стать, вік, раса тощо)</p> | <p>Середні значення та діапазони демографічних даних пацієнтів, які брали участь у дослідженні (n = 50), такі: Вік (роки) – Середній – 25,42 років<br/> Діапазон – 18 – 37 років<br/> <b>Зріст</b> (см) – Середній – 165,56 см<br/> Діапазон – 155 – 177 см<br/> Вага (кг) - Середня – 58,02 кг<br/> Діапазон - 50 – 73 кг<br/> <b>Індекс маси тіла</b> – Середній – 21.17 кг/м<sup>2</sup><br/> Діапазон – 19,00 – 25,32 кг/м<sup>2</sup><br/> Стать: чоловіки</p>   |

| 20. Результати ефективності                          | <p>Середні значення фармакокінетичних параметрів Монтелукасту для досліджуваного лікарського засобу (Д) та референтного засобу (Р) наведенні в таблицях нижче.</p> <table border="1" data-bbox="608 320 1437 846"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр (одиниця)</th> <th colspan="2">Середнє значення <math>\pm</math> стандартне відхилення (SD) (неперетворені дані)</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваний лікарський засіб (Д)</th> <th>Референтний лікарський засіб</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td>1131,81<math>\pm</math><br/>529,891</td> <td>1106,16<math>\pm</math><br/>435,179</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0 \rightarrow t}</math><br/>(год<math>\times</math>нг/мл)</td> <td>7230,71<math>\pm</math><br/>3844,228</td> <td>7153,73<math>\pm</math><br/>3238,198</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0 \rightarrow \infty}</math><br/>(год<math>\times</math>нг/мл)</td> <td>7818,22<math>\pm</math><br/>4157,228</td> <td>7840,91<math>\pm</math><br/>3488,016</td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}</math> (ГОД)*</td> <td>2,25<math>\pm</math> 0,948</td> <td>2,00<math>\pm</math> 0,971</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Для <math>T_{max}</math> замість середнього значення застосовували медіану.</p> | Параметр (одиниця)           | Середнє значення $\pm$ стандартне відхилення (SD) (неперетворені дані) |  | Досліджуваний лікарський засіб (Д) | Референтний лікарський засіб | $C_{max}$ (нг/мл) | 1131,81 $\pm$<br>529,891 | 1106,16 $\pm$<br>435,179 | $AUC_{0 \rightarrow t}$<br>(год $\times$ нг/мл) | 7230,71 $\pm$<br>3844,228 | 7153,73 $\pm$<br>3238,198 | $AUC_{0 \rightarrow \infty}$<br>(год $\times$ нг/мл) | 7818,22 $\pm$<br>4157,228 | 7840,91 $\pm$<br>3488,016 | $T_{max}$ (ГОД)* | 2,25 $\pm$ 0,948 | 2,00 $\pm$ 0,971 |
|--|---|------------------------------|--|--|------------------------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|---|---------------------------|---------------------------|--|---------------------------|---------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Параметр (одиниця)                                   | Середнє значення $\pm$ стандартне відхилення (SD) (неперетворені дані)  |                              |  |  |                                    |                              |                   |                          |                          |   |                           |                           |  |                           |                           |                  |                  |                  |
|  | Досліджуваний лікарський засіб (Д)  | Референтний лікарський засіб |  |  |                                    |                              |                   |                          |                          |   |                           |                           |  |                           |                           |                  |                  |                  |
| $C_{max}$ (нг/мл)                                    | 1131,81 $\pm$<br>529,891  | 1106,16 $\pm$<br>435,179     |  |  |                                    |                              |                   |                          |                          |   |                           |                           |  |                           |                           |                  |                  |                  |
| $AUC_{0 \rightarrow t}$<br>(год $\times$ нг/мл)      | 7230,71 $\pm$<br>3844,228   | 7153,73 $\pm$<br>3238,198    |  |  |                                    |                              |                   |                          |                          |   |                           |                           |  |                           |                           |                  |                  |                  |
| $AUC_{0 \rightarrow \infty}$<br>(год $\times$ нг/мл) | 7818,22 $\pm$<br>4157,228   | 7840,91 $\pm$<br>3488,016    |  |  |                                    |                              |                   |                          |                          |   |                           |                           |  |                           |                           |                  |                  |                  |
| $T_{max}$ (ГОД)*                                     | 2,25 $\pm$ 0,948  | 2,00 $\pm$ 0,971             |  |  |                                    |                              |                   |                          |                          |   |                           |                           |  |                           |                           |                  |                  |                  |
| 21. Результати безпеки                               | <p>Протягом усього періоду випробування повідомлялося про чотирнадцять побічних явищ. З чотирнадцяти, під час дослідження було зареєстровано одне побічне явище. Решта тринадцять побічних явищ були патологічними відхиленнями після випробування. Всі ці несприятливі явища повністю вирішені.</p> <p>На момент медичного обстеження після дослідження було встановлено, що всі пацієнти мали нормальний стан здоров'я, крім пацієнта №. S6.</p> <p>Протягом усього дослідження не виявлено помітних змін життєво важливих ознак, за винятком пацієнтів № S21 та S6.</p>  |                              |  |  |                                    |                              |                   |                          |                          |   |                           |                           |  |                           |                           |                  |                  |                  |
| 22. Висновок   | <p>Статистичний звіт чітко вказує, що 90% довірчі інтервали для Lp-трансформованих даних <math>C_{max}</math> <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math> для Онхофін, таблетки по 250 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед - Юніт III, Індія порівняно з Ламізил, таблетки по 250 мг (Референтний засіб) виробництва Сандоз Фармасьютікалс, Карнберлі, Великобританія, знаходились у допустимих межах біоеквівалентності (80–125%). На підставі цих результатів, Онхофін, таблетки, 250 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед - Юніт III, Індія, є біоеквівалентним ЛЗ Ламізил, таблетки по 250 мг (Референтний засіб) від Сандоз Фармасьютікалс, Карнберлі, Великобританія, за умов застосування натщесерце.</p>   |                              |  |  |                                    |                              |                   |                          |                          |   |                           |                           |  |                           |                           |                  |                  |                  |

Заявник  
(Власник  
реєстраційного  
посвідчення)

Ауробіндо Фарма Лтд, Індія  
/Підпис/  
Барчаківська Тетяна Миколаївна

/М.П./