

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):	ВОРИКОЦИД, порошок для розчину для інфузій по 200 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати
Згідно наказу № 460 МОЗ України від 23.07.2015 для генеричних лікарських засобів не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань. Токсикологічні та фармакологічні випробування описані у 4 модулі реєстраційного досьє з використанням наукових літературних джерел.	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Згідно літературних джерел
2) вторинна фармакодинаміка	Згідно літературних джерел
3) фармакологія безпеки	Згідно літературних джерел
4) фармакодинамічні взаємодії	Згідно літературних джерел
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Згідно літературних джерел
2) всмоктування	Згідно літературних джерел
3) розподіл	Згідно літературних джерел
4) метаболізм	Згідно літературних джерел
5) виведення	Згідно літературних джерел
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Згідно літературних джерел
7) інші фармакокінетичні дослідження	Згідно літературних джерел
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Згідно літературних джерел
2) токсичність у разі повторних введень	Згідно літературних джерел

3) генотоксичність: in vitro	Згідно літературних джерел
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Згідно літературних джерел
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	Згідно літературних джерел
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Згідно літературних джерел
додаткові дослідження	Згідно літературних джерел
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Згідно літературних джерел
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Згідно літературних джерел
ембріотоксичність	Згідно літературних джерел
пренатальна і постнатальна токсичність	Згідно літературних джерел
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Згідно літературних джерел
6) місцева переносимість	Згідно літературних джерел
7) додаткові дослідження токсичності:	Згідно літературних джерел
антигенність (утворення антитіл)	Згідно літературних джерел
імунотоксичність	Згідно літературних джерел
дослідження механізмів дії	Згідно літературних джерел
лікарська залежність	Згідно літературних джерел
токсичність метаболітів	Згідно літературних джерел
токсичність домішок	Згідно літературних джерел
інше	Згідно літературних джерел
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Відповідно до вимог Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23 липня 2015 року № 460 [чинна редакція] препарат ВОРИКОЦИД, порошок для розчину для інфузій по 200 мг подається на реєстрацію як генеричний лікарський засіб, тому власні доклінічні дослідження не надаються.

Представник заявника
(власника реєстраційного
посвідчення)



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)	ВОРИКОЦИД, порошок для розчину для інфузій по 200 мг
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія
3. Виробник	ФАРМАТЕН СА, Греція, АНФАРМ ХЕЛЛАС С.А., Греція
4. Проведені дослідження:	так 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 Вориконазолу 200 мг ліофілізованого порошку для розчину для внутрішньовенних інфузій у здорових добровольців. VRL-P3-502
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 10.07.2013 Запланована дата завершення дослідження: 27.07.2013
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 26 Враховано у фармакокінетичному та статистичному аналізі: 26 Враховано в аналізі безпеки: 2
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити та порівняти відносну біодоступність і, отже, біоеквівалентність двох різних форм вориконазолу після одноразового внутрішньовенного введення дози 200 мг натщесерце.
11. Дизайн клінічного випробування	Єдиний центр, рандомізоване, однодозове, лабораторно сліпе, 2-періоди, 2-послідовності, перехресне дослідження

12. Основні критерії включення	До дослідження були включені чоловіки-добровольці, які нечасто курять, не курять або колишні курці, віком не менше 18 років з індексом маси тіла більше або рівним 18,50 і нижче 30,00 кг/м ² . Маса тіла повинна бути від 70 до 90 кг. Суб'єкти були здорові, як це було визначено історією хвороби, повним фізичним оглядом (включаючи життєво важливі ознаки), електрокардіограмою (ЕКГ) і звичайними клінічними лабораторними аналізами (загальна біохімія, гематологія, аналіз сечі), включаючи негативні тести на вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), гепатит В і гепатит С, а також негативний скринінг на вміст алкоголю та наркотичних речовин у сечі.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вориконазол порошок для розчину для інфузій по 200 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Vfend® порошок для розчину для інфузій по 200 мг
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Критерії біоеквівалентності: Статистичний висновок щодо вориконазолу на основі підходу біоеквівалентності з використанням таких стандартів: - Співвідношення геометричних LSmeans з відповідним 90% довірчим інтервалом, розрахованим на основі експоненціальної різниці між тестовим і еталонним продуктом для ln-перетворених параметрів C _{max} і AUC _T , усі мали бути в діапазоні біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали шляхом оцінки побічних реакцій і стандартних лабораторних аналізів.
18. Статистичні методи	Основні параметри поглинання та диспозиції з використанням некомпартментального підходу з припущенням логарифмічної лінійної кінцевої фази. Правило трапеції для оцінки площі під кривою, оцінка кінцевої фази на основі максимізації коефіцієнта детермінації. Фармакокінетичні параметри цього дослідження були C _{max} , T _{max} , AUC _T , AUC _∞ , AUC _{T/∞} , K _{el} і T _{1/2el} . Статистичний аналіз на основі параметричної моделі ANOVA фармакокінетичних параметрів; двосторонній 90% довірчий інтервал співвідношення геометричних середніх для C _{max} , AUC _T і AUC _∞ і на основі ln-перетворених даних; T _{max} на основі непараметричного підходу. Модель ANOVA:

	- фіксовані фактори: послідовність, період, лікування, тема (вкладені в послідовність)
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	-
20. Результати ефективності	Одноцентрове рандомізоване порівняльне дослідження біодоступності з одноразовою дозою, лабораторно сліпе, двостороннє, перехресне дослідження біодоступності було проведено натщесерце за участю двадцяти шести (26) здорових чоловіків. Швидкість і ступінь всмоктування вориконазолу вимірювали та порівнювали після одноразової дози 200 мг (50 мл 4 мг/мл розчину вориконазолу) досліджуваного та еталонного складу. Біодоступність двох форм вориконазолу була еквівалентною натщесерце.
21. Результати безпеки	Сімнадцять (17) (65,4%) із 26 добровольців, включених у дослідження, зазнали загалом 26 побічних реакцій. Одинадцять (11) суб'єктів (42,3%) повідомили про 16 побічних реакцій (5 різних класів систем органів і 8 різних переважаючих термінів) після введення одноразової дози досліджуваного препарату, а 9 суб'єктів (34,6%) повідомили про 10 побічних реакцій (3 різні класи систем органів та 7 різних переважаючих термінів) після введення однієї дози референтного препарату. Тяжкість побічних реакцій коливалася від легкої до помірної. Під час дослідження не спостерігалось серйозних побічних реакцій. Під час дослідження не було зареєстровано жодних серйозних побічних реакцій або смертей. У двох (2) суб'єктів (7,7%) виникла побічна реакція, яка вимагала застосування ліків після першої дози. Жоден суб'єкт не був виключений з дослідження з міркувань безпеки.
22. Висновок (заклучення)	Загалом досліджувані препарати були безпечними та добре переносилися учасниками цього дослідження. Представлені тут результати показують, що всі критерії, використані для оцінки біоеквівалентності між досліджуваним і еталонним складами, були виконані. Співвідношення тесту до еталонного геометричного LSmeans і відповідний 90% довірчий інтервал для C_{max} і AUC_T були в межах прийнятного діапазону від 80,00 до 125,00%. Таким чином, досліджуваний препарат (Вориконазол 200 мг у флаконі у вигляді

порошку для розчину для інфузій, виробник ANFARM HELLAS S.A., Греція) вважається біоеквівалентним референтному препарату (Vfend® 200 мг у флаконі у вигляді порошку для розчину для інфузій, виробник Pfizer PGM, Франція) натщесерце.

Представник заявника
(власника реєстраційного
посвідчення)

