

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<b>ПОСАКОНАЗОЛ-ВІСТА</b> <b>суспензія оральна 40 мг/мл, по 125 мл у пляшці; по 1 пляшці з мірною ложечкою у картонній коробці</b>				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
2) проведені дослідження	o	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
<p>Власні доклінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генериком із доведеною фармацевтичною еквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу НОКСАФІЛ<sup>®</sup>, суспензія оральна, 40 мг/мл, Merck Sharp &amp; Dohme Ltd., UK, Великобританія (згідно вимог 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 затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460).</p>					
2. Фармакологія:	-				
1) первинна фармакодинаміка	-				
2) вторинна фармакодинаміка	-				
3) фармакологія безпеки	-				
4) фармакодинамічні взаємодії	-				
3. Фармакокінетика:					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-				
2) всмоктування	-				
3) розподіл	-				

4) метаболізм	-
5) виведення	-
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-
7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	-
2) токсичність у разі повторних введень	-
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	-
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) канцерогенність:	-
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	-
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-

дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-
б) місцева переносимість	-
7) додаткові дослідження токсичності:	-
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	-
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	



## Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>ПОСАКОНАЗОЛ-ВІСТА</b> суспензія оральна 40 мг/мл, по 125 мл у пляшці; по 1 пляшці з мірною ложечкою у картонній коробці				
2. Заявник	<b>Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія</b>				
3. Виробник	<b>Дева Холдінг А.Ш., Туреччина</b>				
4. Проведені дослідження:	o	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
Власні клінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генериком із доведеною фармацевтичною еквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу НОКСАФІЛ <sup>®</sup> , суспензія оральна, 40 мг/мл, Merck Sharp & Dohme Ltd., UK, Великобританія (згідно вимог 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 затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460).					
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, подвійне, двоперіодне, двопослідовне, з використанням разової пероральної дози дослідження біоеквівалентності Посаконазол 40 мг/мл Пероральна суспензія Deva Holding A.Ş. Туреччина і Ноксафіл <sup>®</sup> (Позаконазол) Пероральна суспензія 40 мг/мл від Merck Sharp & Dohme Ltd, Великобританія для здорових дорослих людей в умовах годування.  No.: 15-VIN-454				
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність				
7. Період проведення клінічного випробування	з 12.10.2016 по 30.10.2016				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				

9. Кількість досліджуваних	<p>запланована: 48 фактична: 42</p> <p>У дослідженні взяли участь 48 чоловік. Обидва періоди дослідження пройшли 42 людини. Фармакокінетичний і статистичний аналізи були виконані на 42 суб'єктах. Суб'єкти № 14, 18, 25, 26, 29 і 30 були виключені з дослідження.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Щоб порівняти і оцінити одноразову пероральну порівняльну біодоступність Посаконазол 40 мг/мл пероральної суспензії Deva Holding A.Ş. Туреччина з Ноксафілом<sup>®</sup> (позаконазол) 40 мг/мл пероральної суспензії від Merck Sharp &amp; Dohme Ltd, Великобританія для здорових дорослих людей, в умовах харчування, а також для моніторингу безпеки та переносимості у суб'єктів</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, подвійне, двоперіодне, двопослідовне, з використанням разової пероральної дози дослідження біоеквівалентності</p>
12. Основні критерії включення	<p>Здорові добровольці чоловічої статі у віці від 18 до 45 років (обидва включно) були відібрані на основі лабораторних досліджень, історії хвороби, клінічного обстеження (включаючи фізичне обстеження і системне обстеження), рентген грудної клітки (вид РА), записи ЕКГ під час скринінгу. Аналіз сечі на предмет зловживання наркотиками і дихальний тест на алкоголь проводилися в день надходження в кожен період дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>ПОСАКОНАЗОЛ-ВІСТА суспензія оральна 40 мг/мл</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>НОКСАФІЛ<sup>®</sup>, суспензія оральна, 40 мг/мл</p>
15. Супутня терапія	<p>-</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінка біоеквівалентності продуктів в умовах годування була заснована на 90% -му довірчому інтервалі для співвідношень геометричних найменших квадратів (T / R), отриманих з аналізу ln-перетворених параметрів C<sub>max</sub> і AUC<sub>0-72</sub> по</p>



	<p>відношенню до позаконазолу. Допустимий діапазон біоеквівалентності становить 80,00-125,00% для 90% довірчих інтервалів відношення геометричних найменших квадратів (T / R) для основних фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-72}</math>.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Оцінювали за допомогою клінічних обстежень, оцінки життєво важливих показників (температура в ротовій порожнині, частота променевого пульсу, артеріальний тиск у положенні сидячи, частота дихання). Фізичне обстеження та системне обстеження проводилися в день надходження і перед випискою в кожен період дослідження і в кінці дослідження. Клінічне обстеження також проводилося в будь-який час під час проведення дослідження, якщо лікар клінічних досліджень вважав за необхідне.</p> <p>Суб'єктів опитували на предмет їх благополуччя під час клінічного обстеження, реєстрації артеріального тиску в положенні сидячи і частоти променевого пульсу, збір останнього взяття проби крові на дому і та відвідування амбулаторії для збору проб крові в кожен період дослідження. Запис ЕКГ проводилася в день надходження на 02 період.</p> <p>Оцінка безпеки після дослідження (гематологічні та біохімічні параметри - SGOT, SGPT, білірубін, креатинін, сечовина, калій, магній і кальцій) був зроблений в кінці дослідження. Фізичне обстеження та системне обстеження проводилися в день надходження і перед випискою в кожен період дослідження і в кінці дослідження.</p>
18. Статистичні методи	<p>Лікування розподілялося між суб'єктами шляхом рандомізації з використанням статистичних методів програмного забезпечення SAS (SAS Institute Inc., США, версія 9.2). Зразки крові відбирали перед дозуванням і до 72.00 годин після дозування в кожному періоді дослідження. Концентрації позаконазолу в плазмі аналізували з використанням затвердженого біоаналітичного методу. Для оцінки біоеквівалентності був проведений статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів досліджуваних та контрольних складів з використанням SAS версії 9.2.</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Здорові добровольці чоловічої статі віком від 18 до 45 років (обидва включно)

20. Результати ефективності

Нижче наведені статистичні результати основних фармакокінетичних параметрів посаконазолу для досліджуваного продукту-Т та еталонного продукту-Р:

параметри (одиниці виміру)	Середнє арифметичне $\pm$ SD (% CV) (N = 42)	
	Reference Product-R	Test Product-T
C <sub>max</sub> (ng /mL)	559.031 $\pm$ 227.5946 (40.71%)	558.476 $\pm$ 219.7273 (39.34%)
T <sub>max</sub> (hr)	5.500 (4.50 -16.00)	6.000 (4.50 - 24.00)
AUC <sub>0-72</sub> (ng.h /mL)	18099.785 $\pm$ 8821.6117 (48.74%)	18655.747 $\pm$ 7896.1949 (42.33%)
For T <sub>max</sub> median (min – max)		

Аналіз відносної біодоступності (тобто середні геометричні найменші квадрати, співвідношення, 90% довірчий інтервал) випробуваного продукту-Т порівняно з еталонним продуктом-Р для посаконазолу наведено у наступній таблиці:

Параметри (одиниці виміру)	Середнє геометричне найменших квадратів та його відношення (N=42)			ISCV (%)	90% CI	Power (%)
	Test Product (T)	Reference Product (R)	(T / R) (%)			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	512.565	513.332	99.85	19.36	93.05% - 107.15%	99.96
AUC <sub>0-72</sub> (hr*ng/mL)	16944/363	16202/381	104.58	17/53	98.10% - 111.49%	99.99

З наведеної вище таблиці можна побачити, що 90% довірчий інтервал для геометричного відношення найменших квадратів (Т / R) знаходиться в межах прийнятного діапазону від 80,00% до 125,00% для всіх основних фармакокінетичних параметрів C<sub>max</sub> і AUC<sub>0-72</sub>, необхідних для висновка щодо біоеквівалентності досліджуваного і еталонного продуктів.

21. Результати безпеки

Випробовувані і контрольні продукти добре переносилися випробуваними. Всього в ході дослідження було зареєстровано три побічних явища. Один суб'єкт (суб'єкт № 44) повідомив про небажаному явищі після введення тестованого (Т) продукту, оскільки під час оцінки безпеки після дослідження спостерігалось клінічно значиме відхилення лабораторних показників. Два суб'єкта (суб'єкти № 25 і 35) повідомили про небажані явища після введення еталонного (R)



	<p>продукту. Під час проведення дослідження серйозних або клінічно значущих небажаних явищ не спостерігалось.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Досліджуваний лікарський засіб - Т у порівнянні з референтним продуктом - R відповідає критеріям біоеквівалентності щодо швидкості та ступеня всмоктування в умовах годування відповідно до критеріїв, встановлених у протоколі.</p> <p>Фармакокінетичний висновок для тестованого продукту (Т) (Посаконазол, 40 мг / мл пероральна суспензія від Deva Holding A.Ş. Туреччина) в порівнянні з еталонним продуктом (R) (Ноксафіл® (позаконазол), пероральна суспензія 40 мг / мл від Merck Sharp &amp; Dohme Ltd, Великобританія) відповідає критеріям біоеквівалентності з точки зору швидкості і ступеня абсорбції після прийому разової дози, встановлених в протоколі.</p> <p>Дані цього дослідження продемонстрували, що досліджуваний та референтний ЛЗ добре переносились.</p> <p>Під час дослідження не зафіксовано смертей та серйозних недуг. Всього в ході дослідження було зареєстровано три побічних явища.</p> <p>Жодного клінічно значущого результату в оцінці життєво важливих показників або лабораторних тестах у жодного з суб'єктів не було</p>

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
(підпис)  
Гаврилко О.А.  
(П. І. Б.)

