

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):	Посотеро (Посаконазол/Posaconazole) таблетки гастрорезистентні, 100 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати генеричний лікарський засіб (для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань)
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	—
6) 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)



(підпис)

Салеш Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

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 дослідження
(дослідження натщесерце)**

1. Найменування лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, за наявності)	Посотеро (Посаконазол/Posaconazole) таблетки гастрорезистентні, 100 мг
2. Заявник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	Так. Дослідження біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, що є зареєстрованим або планується до реєстрації	Заявка на генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, із застосуванням двох препаратів двома послідовностями, в два періоди, перехресне, однією дозою, перорально, дослідження біоеквівалентності препарату Позаконазол, гастрорезистентні таблетки по 100 мг, виробництва компанії Гетеро Лабз Лімітед, Індія (Hetero Labs Limited, India), та Ноксафіл (Noxafil®(Посаконазол), гастрорезистентні таблетки по 100 мг, виробництва компанії Мерк Шарп енд Доме Б.В., Ваардервег 39, 2031 БН Гарлем, Нідерланди (Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands) при прийомі здоровими, дорослими учасниками натщесерце. Проект № 001-21
6. Фаза клінічного дослідження	Фаза I дослідження (біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза 18 березня 2021 – 08 квітня 2021 Біоаналітична фаза 16 квітня 2021 – 04 травня 2021
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія

<p>9. Кількість досліджуваних суб'єктів</p>	<p>Дослідження при прийомі натще: Заплановано до включення: 59 Відсторонені / вибули до прийому: 01 Отримали препарат Період 01: 58 Період 02: 51 Відсторонені / вибули після прийому: 09 Проаналізовані дані: 58 Включено в статистичний аналіз: 49 * Дані учасників номер 01, 16, 17, 18, 28, 48, 50, 54 та 56 були проаналізовані, але не включені у фармакокінетичний та статистичний аналіз, оскільки учасники номер 01, 16, 18 та 50 не з'явилися для реєстрації в періоді 02, учасник номер 17 добровільно вибув з дослідження в день реєстрації в періоді 02, учасники номер 28 та 48 добровільно вибули з дослідження в період 01, а учасники номер 54 та 56 добровільно вибули з дослідження в період 02, після прийому препарату. # Учасник номер 12 вибув з дослідження в період 01, в день реєстрації, його було замінено іншим волонтером, відповідним критеріям включення, якому був присвоєний номер 12.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Ефективність: Оцінка біоеквівалентності досліджуваного лікарського засобу у порівнянні з референтним лікарським засобом. Безпека: Моніторинг безпеки та переносимості учасниками.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, із застосуванням двох препаратів двома послідовностями, в два періоди, перехресне, однією дозою, перорально, дослідження біоеквівалентності при прийомі здоровими, дорослими учасниками натще.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові, дорослі волонтери віком від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 до 30,00 кг/м² (включно), які були здатні зрозуміти та дотримуватись процедур дослідження, підписали документ про поінформовану згоду та були обстежені перед включенням в дослідженні. У учасників повинні були бути відсутні важкі захворювання чи клінічно значущі аномалії результатів лабораторних аналізів на етапі скринінгу, анамнез яких був встановлений, проведені клінічні обстеження, лабораторні аналізи, ЕКГ за 12 відведеннями та рентгенограми грудної клітки (передньо-задня проекція). Аналіз сечі на наркотики та аналіз сечі на алкоголь проводили при реєстрації для участі в кожному періоді. <i>Примітка:</i> через пандемію КОВІД-19 під час проведення дослідження, на етапі скринінгу, під час реєстрації для участі в кожному періоді та після завершення кожного з періодів, при проведенні обстежень після дослідження та амбулаторному зборі зразків крові здійснювали перевірку на симптоми коронавірусної хвороби (КОВІД-19) згідно з рекомендаціями настанови з безпеки в зв'язку з КОВІД-19 усіх волонтерів, які відповідали усім критеріям включення та були зареєстровані для участі в дослідженні.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Посаконазол, таблетки гастрорезистентні, 100 мг; Спосіб застосування: перорально, після посту вночі протягом щонайменше 10 годин, учасники приймали перорально або одну дозу досліджуваного препарату або препарату порівняння</p>

	запиваючи 240±2 мл води протягом кожного періоду у положенні сидячи. Прийом досліджуваних препаратів здійснювали згідно з графіком рандомізації, без маскування. Учасники ковтали таблетки цілими, без жування чи подрібнення.				
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ноксафіл® (Посаконазол), гастрорезистентні таблетки, 100 мг; Спосіб застосування: перорально, після посту вночі протягом щонайменше 10 годин, учасники приймали перорально одну дозу або досліджуваного препарату або препарату порівняння запиваючи 240±2 мл води протягом кожного періоду у положенні сидячи. Прийом досліджуваних препаратів здійснювали згідно з графіком рандомізації, без маскування. Учасники ковтали таблетки цілими, без жування чи подрібнення.				
15. Супутня терапія	Згідно з протоколом, учасників інструктували не приймати будь-які лікарські засоби, що відпускаються за рецептом чи без рецепта (ОТС) (такі, як препарати проти застуди, антацидні засоби, вітаміни та натуральні препарати, призначені для забезпечення терапевтичної користі), протягом 14 днів до реєстрації для участі в періоді 01, за винятком досліджуваного препарату. Пацієнт номер 23 приймав лікарські препарати в зв'язку з небажаним явищем. Інформація щодо супутніх лікарських засобів (отримуваних учасниками) наведена в додатку № 16.2.7 – перелік небажаних явищ (у кожного з учасників).				
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки ефективності було отримано, в цілому, по 27 зразків крові в кожний з періодів, в часові точки, передбачені протоколом. Була використана стандартна некомпартментна модель Phoenix® WinNonlin® версія 8.1 для оцінки фармакокінетичних параметрів Посаконазолу. Біоеквівалентність досліджуваного препарату Т та препарату порівняння R вважається підтвердженою, якщо межі 90% довірчого інтервалу відповідають прийнятному діапазону, вказаному нижче, логарифмічно трансформованих значень фармакокінетичних параметрів посаконазолу.				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Прийнятний діапазон 90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf}</td> <td>80,00 – 125,00%</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Прийнятний діапазон 90% ДІ	C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-inf}	80,00 – 125,00%
	Параметри	Прийнятний діапазон 90% ДІ			
C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-inf}	80,00 – 125,00%				
Статистичний аналіз даних за усіма параметрами Позаконазолу був проведений із використанням PROC GLM, SAS® версія 9.4 (SAS Institute Inc., США).					
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали протягом періоду від етапу скринінгу і до завершення участі в дослідженні. Безпеку оцінювали за результатами клінічних обстежень, визначення головних показників життєдіяльності організму, електрокардіографічного (ЕКГ) обстеження за 12 відведеннями, рентгенографії грудної клітки (за попередні 6 місяців) (задньо-передня проекція), клінічних лабораторних аналізів (біохімічний та клінічний аналіз крові, аналіз сечі та імунологічні параметри).				
18. Статистичні методи	<i>Фармакокінетичні параметри</i> Логарифмічно трансформовані значення фармакокінетичних параметрів C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-inf} аналізували з використанням програмного забезпечення PROC GLM та моделі дисперсного аналізу (ANOVA) з урахуванням ефектів препаратів, періоду, послідовності та пацієнтів в кожній з послідовності в якості фіксованих ефектів. Для перевірки біоеквівалентності кожного з параметрів				

	<p>проводили по два односторонні тести. Значення 90% довірчих інтервалів (ДІ) співвідношення (Т/Р) геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів для досліджуваного препарату та препарату порівняння розраховували за логарифмічно трансформованими значеннями C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf}.</p>							
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>В цілому 59 (58 + 01 додатково) учасників було включено в дослідження, дані 49 учасників були включені в оцінку БЕ, детальніша інформація наведена нижче.</p>							
	Параметри	N = 59 (включено 58 + 01 додатковий учасник)		N = 49 (кількість учасників, дані яких були включені в оцінку БЕ)				
		Середнє ± СП		Середнє ± СП				
	Вік (років)	35 ± 5		35 ± 6				
	Зріст (см)	168 ± 6		168 ± 6				
	Маса тіла (кг)	70,99 ± 9,824		71,33 ± 9,395				
ІМТ (кг/м ²)	25,18 ± 3,088		25,32 ± 3,113					
20. Результати ефективності	<p>Розраховані фармакокінетичні параметри досліджуваного препарату-Т та препарату порівняння-Р наведені нижче. Описова статистика, середні значення для препаратів Посаконазолу (N = 49):</p>							
	Параметри (одиниці виміру)	Середнє ± СП						
		Досліджуваний препарат -Т		Препарат порівняння -Р				
	C_{max} (нг/мл)	352,807 ± 99,891		320,387 ± 94,646				
	AUC_{0-t} (год.*нг/мл)	10313,632 ± 3666,404		9610,068 ± 3420,127				
	AUC_{0-inf} (год.*нг/мл)	10849,854 ± 3974,383		10076,166 ± 3806,271				
	* T_{max} (год.)	4,50 (2,500 – 6,000)		4,50 (2,500 – 10,000)				
	K_{el} (л/год.)	0,026 ± 0,007		0,027 ± 0,006				
	K_{el} верхній (год.)	52,410 ± 30,976		49,904 ± 31,313				
	K_{el} нижній (год.)	134,639 ± 16,333		136,070 ± 15,192				
	$t_{1/2}$ (год.)	28,938 ± 7,460		27,306 ± 6,422				
	Залишкова площа	4,478 ± 3,121		4,032 ± 2,965				
	R_{sq} коригований	0,996 ± 0,004		0,996 ± 0,005				
	<p># Значення T_{max} наведене, як медіана (мін. – макс.). Результати аналізу відносної біодоступності (а саме, показників середніх значень, розрахованих за найменшими квадратами, співвідношення, 90% довірчих інтервалів, індивідуального коефіцієнта варіації та статистичної сили) досліджуваного препарату-Т та препарату порівняння-Р посаконазолу підсумовані в таблиці нижче: Результати оцінки відносної біодоступності Посаконазолу (N = 49):</p>							
Параметри	Середні геометричні найменші квадрати				Співвідношення (Т/Р) (%)	90% довірчий інтервал	Індивідуальний коефіцієнт варіації (%)	Статистична сила (%)
	N	Досліджуваний препарат	N	Препарат порівняння R				

	C _{max} (нг/мл)	49	340,389	49	10174,6 37	111,24	103,14 - 119,98	22,6	99,90
	AUC _{0-t} (год.*нг/мл)	49	9715,034	49	9088,71 6	106,89	99,88- 114,40	20,2	99,98
	AUC _{0-inf} (год.*нг/мл)	49	10174,637	49	9476,99 3	107,36	100,24 - 114,99	20,4	99,98
21. Результати безпеки	<p>Протягом клінічного етапу дослідження було отримано повідомлення про одне (01) небажане явище (НЯ) (учасник номер 23). Цим НЯ були нудота.</p> <p>НЯ виникло після прийому препарату порівняння, його причинно-наслідковий зв'язок з препаратом був оціненим, як можливий; явище було середнього ступеня тяжкості.</p> <p>Випадки смерті чи серйозні небажані явища протягом дослідження були відсутні.</p> <p>Отже, в цьому дослідженні застосування досліджуваного препарату та препарату порівняння було безпечним та добре переносилось учасниками при одноразовому пероральному прийомі, натщесерце.</p>								
22. Висновок (заключення)	<p>Досліджуваний лікарський засіб (Т) Посоканазол (торгова назва Посотеро) таблетки гастрорезистентні, 100 мг, виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія відповідає критеріям біоеквівалентності референтному (R) лікарському засобу Нофаксил®/(Noxafil®), таблетки гастрорезистентні 100 мг, виробництва Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN, в умовах прийому натщесерце, відповідно до критеріїв, викладених у протоколі дослідження у здорових дорослих людей.</p>								

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

Сатеш Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

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 дослідження
(дослідження після прийому їжі)

1. Найменування лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, за наявності)	Посотеро (Посаконазол/Posaconazole) таблетки гастрорезистентні, 100 мг
2. Заявник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	Так. Дослідження біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, що є зареєстрованим або планується до реєстрації	Заявка на генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, із застосуванням двох препаратів двома послідовностями, в два періоди, перехресне, однією дозою, перорально, дослідження біоеквівалентності препарату Позаконазол, гастрорезистентні таблетки по 100 мг, виробництва компанії Гетеро Лабз Лімітед, Індія (Hetero Labs Limited, India), та Ноксафіл (Noxafil®(Посаконазол), гастрорезистентні таблетки по 100 мг, виробництва компанії Мерк Шарп енд Доме Б.В., Ваардервег 39, 2031 БН Гарлем, Нідерланди (Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands) при прийомі здоровими, дорослими учасниками після прийому їжі. Проект № 002-21
6. Фаза клінічного дослідження	Фаза I дослідження (біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза 22 березня 2021 – 12 квітня 2021 Біоаналітична фаза 05 травня 2021 – 13 травня 2021
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія

<p>9. Кількість досліджуваних суб'єктів</p>	<p>Дослідження при прийомі натще:</p> <p>Заплановано до включення: 36 Відсторонені / вибули до прийому: 01 Отримали препарат Період 01: 34 Період 02: 26 Відсторонені / вибули після прийому: 08 Проаналізовані дані: 34 Включено в статистичний аналіз: 26</p> <p>* Дані учасників номер 03, 13, 20, 21, 23, 28, 29 та 30 були проаналізовані, але не включені у фармакокінетичний та статистичний аналіз, оскільки учасники номер 03, 13, 28 були відсторонені від подальшої участі в дослідженні внаслідок небажаного явища, блювоти, в період 01, учасник номер 2017 добровільно вибув з дослідження в день прийому препарату в періоді 02, учасник номер 23 добровільно вибув з дослідження в день реєстрації в періоді 02, а учасники номер 21, 29 та 30 не з'явилися для реєстрації в періоді 01. # Учасник номер 28 добровільно вибув з дослідження в період 01, в день реєстрації, його було замінено іншим волонтером, відповідним критеріям включення, якому був присвоєний номер SS2/28.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Ефективність: Оцінка біоеквівалентності досліджуваного лікарського засобу у порівнянні з референтним лікарським засобом.</p> <p>Безпека: Моніторинг безпеки та переносимості учасниками.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, із застосуванням двох препаратів двома послідовностями, в два періоди, перехресне, однією дозою, перорально, дослідження біоеквівалентності при прийомі здоровими, дорослими учасниками після прийому їжі.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові, дорослі волонтери віком від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 до 30,00 кг/м² (включно), які були здатні зрозуміти та дотримуватись процедур дослідження, підписали документ про поінформовану згоду та були обстежені перед включенням в дослідженні. У учасників повинні були бути відсутні важкі захворювання чи клінічно значущі аномалії результатів лабораторних аналізів на етапі скринінгу, анамнез яких був встановлений, проведені клінічні обстеження, лабораторні аналізи, ЕКГ за 12 відведеннями та рентгенограми грудної клітки (передньо-задня проекція). Аналіз сечі на наркотики та аналіз сечі на алкоголь проводили при реєстрації для участі в кожному періоді.</p> <p><i>Примітка:</i> через пандемію КОВІД-19 під час проведення дослідження, на етапі скринінгу, під час реєстрації для участі в кожному періоді та після завершення кожного з періодів, при проведенні обстежень після дослідження та амбулаторному зборі зразків крові здійснювали перевірку на симптоми коронавірусної хвороби (КОВІД-19) згідно з рекомендаціями настанови з безпеки в зв'язку з КОВІД-19 усіх волонтерів, які відповідали усім критеріям включення та були зареєстровані для участі в дослідженні.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб</p>	<p>Посаконазол, таблетки гастрорезистентні, 100 мг; Спосіб застосування: перорально, після посту вночі протягом</p>

застосування, сила дії	щонайменше 10 годин та рівно через 30 хвилин після прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жиру учасники приймали перорально або одну дозу досліджуваного препарату або препарату порівняння запиваючи 240±2 мл води протягом кожного періоду у положенні сидячи. Прийом досліджуваних препаратів здійснювали згідно з графіком рандомізації, без маскування. Учасники ковтали таблетки цілими, без жування чи подрібнення.				
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ноксафіл® (Посаконазол), гастрорезистентні таблетки, 100 мг; Спосіб застосування: перорально, після посту вночі протягом щонайменше 10 годин та рівно через 30 хвилин після прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жир учасники приймали перорально одну дозу або досліджуваного препарату або препарату порівняння запиваючи 240±2 мл води протягом кожного періоду у положенні сидячи. Прийом досліджуваних препаратів здійснювали згідно з графіком рандомізації, без маскування. Учасники ковтали таблетки цілими, без жування чи подрібнення.				
15. Супутня терапія	Згідно з протоколом, учасників інструктували не приймати будь-які лікарські засоби, що відпускаються за рецептом чи без рецепта (ОТС) (такі, як препарати проти застуди, антацидні засоби, вітаміни та натуральні препарати, призначені для забезпечення терапевтичної користі), протягом 14 днів до реєстрації для участі в періоді 01, за винятком досліджуваного препарату. Пацієнт номер 23 приймав лікарські препарати в зв'язку з небажаним явищем. Інформація щодо супутніх лікарських засобів (отримуваних учасниками) наведена в додатку № 16.2.7 – перелік небажаних явищ (у кожного з учасників).				
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Для оцінки ефективності було отримано, в цілому, по 27 зразків крові в кожний з періодів, в часові точки, передбачені протоколом. Була використана стандартна некомпартмента модель Phoenix® WinNonlin® версія 8.1 для оцінки фармакокінетичних параметрів Посаконазолу.</p> <p>Біоеквівалентність досліджуваного препарату Т та препарату порівняння R вважається підтвердженою, якщо межі 90% довірчого інтервалу відповідають прийнятному діапазону, вказаному нижче, логарифмічно трансформованих значень фармакокінетичних параметрів посаконазолу.</p> <table border="1" data-bbox="564 1554 1501 1666"> <thead> <tr> <th data-bbox="564 1554 1027 1608">Параметри</th> <th data-bbox="1027 1554 1501 1608">Прийнятний діапазон 90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="564 1608 1027 1666">C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf}</td> <td data-bbox="1027 1608 1501 1666">80,00 – 125,00%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Статистичний аналіз даних за усіма параметрами Позаконазолу був проведений із використанням PROC GLM, SAS® версія 9.4 (SAS Institute Inc., США).</p>	Параметри	Прийнятний діапазон 90% ДІ	C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-inf}	80,00 – 125,00%
Параметри	Прийнятний діапазон 90% ДІ				
C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-inf}	80,00 – 125,00%				
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали протягом періоду від етапу скринінгу і до завершення участі в дослідженні. Безпеку оцінювали за результатами клінічних обстежень, визначення головних показників життєдіяльності організму, електрокардіографічного (ЕКГ) обстеження за 12 відведеннями, рентгенографії грудної клітки (за попередні 6 місяців) (задньо-передня проекція), клінічних лабораторних аналізів (біохімічний та клінічний аналіз крові, аналіз сечі та імунологічні параметри).				

18. Статистичні методи	<p><i>Фармакокінетичні параметри</i></p> <p>Логарифмічно трансформовані значення фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} аналізували з використанням програмного забезпечення PROC GLM та моделі дисперсного аналізу (ANOVA) з урахуванням ефектів препаратів, періоду, послідовності та пацієнтів в кожній з послідовності в якості фіксованих ефектів.</p> <p>Для перевірки біоеквівалентності кожного з параметрів проводили по два односторонні тести.</p> <p>Значення 90% довірчих інтервалів (ДІ) співвідношення (T/R) геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів для досліджуваного препарату та препарату порівняння розраховували за логарифмічно трансформованими значеннями C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf}.</p>																																																											
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>В цілому 36 (34 + 02 додатково) учасників було включено в дослідження, дані 26 учасників були включені в оцінку БЕ, детальніша інформація наведена нижче.</p> <table border="1" data-bbox="564 763 1508 1122"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>N = 36 (включено 34 + 02 додаткових учасники)</th> <th>N = 26 (кількість учасників, дані яких були включені в оцінку БЕ)</th> </tr> <tr> <td></td> <th>Середнє ± СП</th> <th>Середнє ± СП</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (років)</td> <td>34 ± 6</td> <td>35 ± 6</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>167 ± 6</td> <td>167 ± 5</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>67,43 ± 7,274</td> <td>66,84 ± 6,769</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м²)</td> <td>24,04 ± 2,295</td> <td>23,89 ± 2,070</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	N = 36 (включено 34 + 02 додаткових учасники)	N = 26 (кількість учасників, дані яких були включені в оцінку БЕ)		Середнє ± СП	Середнє ± СП	Вік (років)	34 ± 6	35 ± 6	Зріст (см)	167 ± 6	167 ± 5	Маса тіла (кг)	67,43 ± 7,274	66,84 ± 6,769	ІМТ (кг/м ²)	24,04 ± 2,295	23,89 ± 2,070																																									
Параметри	N = 36 (включено 34 + 02 додаткових учасники)	N = 26 (кількість учасників, дані яких були включені в оцінку БЕ)																																																										
	Середнє ± СП	Середнє ± СП																																																										
Вік (років)	34 ± 6	35 ± 6																																																										
Зріст (см)	167 ± 6	167 ± 5																																																										
Маса тіла (кг)	67,43 ± 7,274	66,84 ± 6,769																																																										
ІМТ (кг/м ²)	24,04 ± 2,295	23,89 ± 2,070																																																										
20. Результати ефективності	<p>Розраховані значення фармакокінетичних параметрів досліджуваного препарату Т та препарату порівняння R наведені нижче.</p> <p>Описова статистика, середні значення для препаратів позаконазолу:</p> <table border="1" data-bbox="564 1317 1508 2011"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри (одиниці виміру)</th> <th colspan="4">Середнє ± СП</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Досліджуваний препарат -Т</th> <th>N</th> <th>Препарат порівняння -R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>26</td> <td>437,144 ± 110,948</td> <td>26</td> <td>398,007 ± 111,066</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (год.*нг/мл)</td> <td>¹25</td> <td>14671,713 ± 3456,044</td> <td>²24</td> <td>14050,758 ± 2774,960</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-inf} (год.*нг/мл)</td> <td>¹25</td> <td>15409,872 ± 3712,790</td> <td>²24</td> <td>14654,578 ± 3064,445</td> </tr> <tr> <td>*T_{max} (год.)</td> <td>26</td> <td>6,50 (3,000 – 24,000)</td> <td>26</td> <td>6,50 (4,250 – 24,000)</td> </tr> <tr> <td>K_{el} (л/год.)</td> <td>¹25</td> <td>0,026 ± 0,005</td> <td>²24</td> <td>0,027 ± 0,005</td> </tr> <tr> <td>K_{el} верхній (год.)</td> <td>¹25</td> <td>50,458 ± 29,232</td> <td>²24</td> <td>51,110 ± 29,218</td> </tr> <tr> <td>K_{el} нижній (год.)</td> <td>¹25</td> <td>138,443 ± 14,422</td> <td>²24</td> <td>139,264 ± 14,230</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2}$ (год.)</td> <td>¹25</td> <td>27,804 ± 5,656</td> <td>²24</td> <td>26,508 ± 5,864</td> </tr> <tr> <td>Залишкова площа</td> <td>¹25</td> <td>4,508 ± 4,177</td> <td>²24</td> <td>3,804 ± 4,156</td> </tr> <tr> <td>R_{sq} коригований</td> <td>26</td> <td>0,995 ± 0,005</td> <td>26</td> <td>0,995 ± 0,005</td> </tr> </tbody> </table> <p># Значення T_{max} наведене, як медіана (мін. – макс.).</p> <p>¹ Примітка (N = 25) = відповідно до вимог протоколу, розділ 22.2 «Фармакокінетичні параметри та аналіз», оскільки для учасника номер 08 були відсутні три послідовні зразка в фазі виведення</p>	Параметри (одиниці виміру)	Середнє ± СП				N	Досліджуваний препарат -Т	N	Препарат порівняння -R	C_{max} (нг/мл)	26	437,144 ± 110,948	26	398,007 ± 111,066	AUC_{0-t} (год.*нг/мл)	¹ 25	14671,713 ± 3456,044	² 24	14050,758 ± 2774,960	AUC_{0-inf} (год.*нг/мл)	¹ 25	15409,872 ± 3712,790	² 24	14654,578 ± 3064,445	* T_{max} (год.)	26	6,50 (3,000 – 24,000)	26	6,50 (4,250 – 24,000)	K_{el} (л/год.)	¹ 25	0,026 ± 0,005	² 24	0,027 ± 0,005	K_{el} верхній (год.)	¹ 25	50,458 ± 29,232	² 24	51,110 ± 29,218	K_{el} нижній (год.)	¹ 25	138,443 ± 14,422	² 24	139,264 ± 14,230	$t_{1/2}$ (год.)	¹ 25	27,804 ± 5,656	² 24	26,508 ± 5,864	Залишкова площа	¹ 25	4,508 ± 4,177	² 24	3,804 ± 4,156	R_{sq} коригований	26	0,995 ± 0,005	26	0,995 ± 0,005
Параметри (одиниці виміру)	Середнє ± СП																																																											
	N	Досліджуваний препарат -Т	N	Препарат порівняння -R																																																								
C_{max} (нг/мл)	26	437,144 ± 110,948	26	398,007 ± 111,066																																																								
AUC_{0-t} (год.*нг/мл)	¹ 25	14671,713 ± 3456,044	² 24	14050,758 ± 2774,960																																																								
AUC_{0-inf} (год.*нг/мл)	¹ 25	15409,872 ± 3712,790	² 24	14654,578 ± 3064,445																																																								
* T_{max} (год.)	26	6,50 (3,000 – 24,000)	26	6,50 (4,250 – 24,000)																																																								
K_{el} (л/год.)	¹ 25	0,026 ± 0,005	² 24	0,027 ± 0,005																																																								
K_{el} верхній (год.)	¹ 25	50,458 ± 29,232	² 24	51,110 ± 29,218																																																								
K_{el} нижній (год.)	¹ 25	138,443 ± 14,422	² 24	139,264 ± 14,230																																																								
$t_{1/2}$ (год.)	¹ 25	27,804 ± 5,656	² 24	26,508 ± 5,864																																																								
Залишкова площа	¹ 25	4,508 ± 4,177	² 24	3,804 ± 4,156																																																								
R_{sq} коригований	26	0,995 ± 0,005	26	0,995 ± 0,005																																																								

номер 08 були відсутні три послідовні зразка в фазі виведення (96,00, 12,00 та 144,00 години) досліджуваного препарату (Т), його дані були вилучені з аналізу для розрахунку значень AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, Kel та залишкової площі при проведенні фармакокінетичного аналізу.

²Примітка (N = 24) = відповідно до вимог протоколу, розділ 22.2 «Фармакокінетичні параметри та аналіз», оскільки для учасників номер 11 та 34 були відсутні три послідовні зразка в фазі виведення (72,00, 96,00 та 120,00 години) препарату порівняння (R), їхні дані були вилучені з аналізу для розрахунку значень AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, Kel та залишкової площі при проведенні фармакокінетичного аналізу.

Результати аналізу відносної біоеквівалентності (а саме, показників середніх значень, розрахованих за найменшими квадратами, співвідношення, 90% довірчих інтервалів, індивідуального коефіцієнта варіації та статистичної сили) досліджуваного препарату-Т та препарату порівняння-Р позаконазолу підсумовані в таблиці нижче:

Результати оцінки відносної біодоступності Посаконазолу:

Параметри	Середні геометричні найменші квадрати				Співвідношення (Т/ R) (%)	90% довірчий інтервал	Індивідуальний коефіцієнт варіації (%)	Статистична сила (%)
	N	Досліджуваний препарат	N	Препарат порівняння R				
C_{max} (нг/мл)	26	423,921	26	382,622	110,79	102,94 - 119,25	15,5	99,90
AUC_{0-t} (год.*нг/мл)	¹ 23	1451 0,431	¹ 23	1381 1,001	105,06	100,62 - 109,70	8,3	100,00
AUC_{0-inf} (год.*нг/мл)	¹ 23	1511 6,803	¹ 23	1435 1,651	105,33	100,77 - 110,10	8,5	100,00

21. Результати безпеки

Протягом клінічного етапу дослідження було отримано повідомлення про три (03) небажані явища (НЯ) у трьох (03) учасників (учасники номер 03, 13 та 28).

З цих трьох НЯ одно НЯ виникло після прийому досліджуваного препарату та два НЯ після прийому препарату порівняння.

Два НЯ, що виникли після прийому препарату порівняння та одне НЯ, що виникло після прийому досліджуваного препарату мали можливий причинно-наслідковий зв'язок з препаратом. Небажані явища були середнього ступеня тяжкості .

Випадки смерті чи серйозні небажані явища протягом дослідження були відсутні.

Отже, в цьому дослідженні застосування досліджуваного препарату та препарату порівняння було безпечним та добре переносилось учасниками при одноразовому пероральному прийомі після прийому їжі.

22. Висновок (заключення)	Досліджуваний лікарський засіб (Т) Посоканазол (торгова назва Посотеро) таблетки гастрорезистентні, 100 мг, виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія відповідає критеріям біоеквівалентності референтному (R) лікарському засобу Нофаксіл [®] /(Noxafil [®]), таблетки гастрорезистентні 100 мг, виробництва Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN, в умовах після прийому їжі, відповідно до критеріїв, викладених у протоколі дослідження у здорових дорослих людей.
------------------------------	--

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



Самеш Раджendra Прасад
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}