


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):	<b>ІНТРАКОК, капсули тверді по 100 мг</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	о	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
Власні доклінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генериком із доведеною біоеквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу Споранокс, капсули тверді по 100 мг (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).					
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)	 <p>Україна * Товариство з «БУСТ ФАРМА» Литвин Н.С. Ідентифікаційний код 410711Б №3 виповідає обов'язки</p>

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)	<b>ІНТРАКОК, капсули тверді по 100 мг</b>			
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія			
3. Виробник	Лабораторіос Ліконса С.А., Іспанія (виробництво, первинне та вторинне пакування, контроль якості та випуск серії); Манантіал Інтегра С.Л., Іспанія (альтернативне вторинне пакування); Атдіс Фарма, С.Л., Іспанія (альтернативне вторинне пакування); Хемо Індія Формулейшнс Пвт. Лтд., Індія (альтернативний контроль якості); ЛАБОРАТОРІО ЕЧЕВАРНЕ, С.А., Іспанія (альтернативний контроль якості)			
4. Проведені дослідження:	✓	так	ні	якщо ні, обґрунтувати
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	З чотирьма періодами, з двома послідовностями, перехресне, контрольоване, рандомізоване, з повторним дизайном дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози 100 мг капсул Ітраконазолу/Ліконса (досліджуваний препарат, виробництва Лабораторіос Ліконса С.А., Іспанія) у порівнянні з однаковою дозою референтного препарату у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі в умовах прийому лікарського засобу після їжі. Кодований номер протоколу клінічного випробування: ITR-BERD-03-LIC/05 від			

	04.10.2005.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 27.10.2006 Дата завершення дослідження: 19.12.2006
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Молдова
9. Кількість досліджуваних	40 суб'єктів передбачені протоколом, 38 досліджуваних суб'єктів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: оцінка біоеквівалентності препарату Ітраконазол компанії Лабораторіос Ліконса С.А., Іспанія після двох одноразових пероральних доз по 100 мг (по одній капсулі досліджуваного складу, що приймається двічі на день) порівняно з рівною дозою референтного складу (по одній капсулі Споранокс 100 мг, що приймається двічі на день) у здорових добровольців в умовах прийому лікарського засобу після їжі. Вторинні цілі: Моніторинг безпеки: лабораторні дані / життєво важливі показники / побічні ефекти.
11. Дизайн клінічного випробування	З чотирма періодами, з двома послідовностями, перехресне, контрольоване, рандомізоване, з повторним дизайном дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози 100 мг капсул Ітраконазолу у порівнянні з однаковою дозою референтного препарату у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі в умовах прийому лікарського засобу після їжі.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі, віком від 18 до 45 років з індексом маси тіла від 19 до 29 кг/м <sup>2</sup> з нормальними гематологічними показниками, клінічною хімією та аналізом сечі; з відсутністю ниркової та печінкової недостатності, серцево-судинних та тяжких респіраторних захворювань, будь-яких гострих або хронічних інфекційних захворювань. Некурці або колишні курці, які кинули палити щонайменше за два роки до дослідження. З негативними результатами тестів на вагітність (лише для жінок), жінки які не годують груддю.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ітраконазол капсули по 100 мг Спосіб застосування: 1 капсула 100 мг перорально після їжі МНН: Itraconazole

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Споранокс капсули по 100 мг Спосіб застосування: 1 капсула 100 мг перорально після їжі МНН: Itraconazole
15. Супутня терапія	Не застосовувалася
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: ітраконазол $C_{max}$ , $AUC_{0-inf}$ , $AUC_{0-t}$ (як основні критерії); ітраконазол $T_{max}$ , $K_{el}$ та $T_{half}$ (як вторинні); та гідроксіітраконазол $C_{max}$ , $AUC_{0-inf}$ , $AUC_{0-t}$ , $T_{max}$ , $K_{el}$ та $T_{half}$ (як додаткові)
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали за допомогою лабораторних даних, життєво важливих показників та побічних ефектів.
18. Статистичні методи	Для $C_{max}$ , $AUC_{0-inf}$ та $AUC_{0-t}$ : використовувалася ANOVA після логарифмічного перетворення (модель: лікування, послідовності, суб'єкти та періоди введення), класичні (найкоротші) 90% довірчі інтервали для внутрішньоіндивідуальних співвідношень та двосторонній параметричний Т-критерій Шуірмана. Для $T_{max}$ - тест Краскела-Уолліса та Т-критерій Вілкоксона. Для $K_{el}$ та $T_{half}$ - ANOVA після логарифмічного перетворення. Вимірювалися плазмові гідроксіітраконазолу, але отримані фармакокінетичні параметри розглядалися лише як додаткові.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі, віком від 18 до 45 років з індексом маси тіла від 19 до 29 $kg/m^2$ .
20. Результати ефективності	Статистичні тести, використані для оцінки біоеквівалентності для порівняння ітраконазолу $C_{max}$ , $AUC_{0-inf}$ та $AUC_{0-t}$ , не виявили статистично значимих відмінностей залежно від форми ітраконазолу. 90% довірчий інтервал для співвідношень $AUC_{0-t}$ , $AUC_{0-inf}$ та $C_{max}$ знаходився в межах прийнятного інтервалу 80-125%, що дозволяє зробити висновок про біоеквівалентність.
21. Результати безпеки	У цьому дослідженні у чотирьох учасників було зазначено загалом шість побічних ефектів. У трьох з них, № 07, 23 і 36, спостерігалось три несерйозні ефекти легкої та середньої інтенсивності, два з яких не були пов'язані з досліджуваним препаратом, і одне, ймовірно, пов'язане з ним. У іншого учасника, № 05, спостерігалось три серйозні побічні ефекти

	<p>важкої інтенсивності, не пов'язані з досліджуваним препаратом. Добровольці, у яких були побічні ефекти, повністю одужали до закінчення дослідження, за винятком учасника № 05, стан якого стабілізувався, але він продовжував отримувати амбулаторне лікування до кінця дослідження.</p> <p>Аналіз клінічних лабораторних показників методом ANOVA при подальшому спостереженні порівняно зі скринінгом, виявив п'ять статистично значущих відмінностей щодо нижчих значень гемоглобіну, гематокриту, еритроцитів, моноцитів та загального білірубіну. Результати порівняння ANOVA за життєво важливими показниками не виявили статистично значимих відмінностей при подальшому спостереженні порівняно зі скринінгом. Ці статистичні відмінності не мають клінічного значення.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Статистичний аналіз фармакокінетичних даних, отриманих у цьому дослідженні, доводить, що дві лікарські форми Ітраконазолу, Споранокс капсули по 100 мг, виробництва Янссен-Сілаг, Італія для Янссен-Сілаг, Іспанія (референтний препарат) та Ітраконазол/Ліконса капсули по 100 мг, виробництва Лабораторіос Ліконса С.А., Іспанія (досліджуваний препарат) є біоеквівалентними.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p style="text-align: center;">(підпис) <u>Литвин Н.С.</u> (П. І. Б.)</p> 