

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):	Натфлу (Natflu), капсули тверді, 30 мг або 45 мг, або 75 мг (Міжнародна непатентована назва: озельтамівіру фосфат)				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	○	так	●	Ні	<p style="text-align: center;">якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Лікарський засіб Натфлу (Natflu), капсули тверді, 30 мг або 45 мг, або 75 мг (Міжнародна непатентована назва: озельтамівіру фосфат), виробництва Натко Фарма Лімітед, Індія, заявник Натко Фарма Лімітед, Індія, подається на державну реєстрацію за типом Заяви та Реєстраційної форми на генеричний лікарський засіб. Виробником не проводились власні доклінічні дослідження у відповідності до регуляторних вимог ЄС, США та України.</p>

2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p>Озельтамівіру фосфат є про-препаратом активного метаболіту (озельтамівіру карбоксилату). Активний метаболіт є селективним інгібітором ферменту нейрамінідази вірусів грипу, що являє собою глікопротеїн на поверхні віріона. Активність вірусного ферменту нейрамінідази є важливою для проникнення вірусу в неінфіковані клітини так і для вивільнення новоутворених вірусних частинок з інфікованих клітин, а також для подальшого поширення інфекційного вірусу в організмі.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Дослідження культивованих трахеобронхіальних епітеліальних клітин та первинних назальних епітеліальних клітин показало, що озельтамівір може також пригнічувати потрапляння вірусу до клітин.</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Озельтамівіру фосфат викликав ефекти у неклінічних дослідженнях фармакології безпеки лише у пероральних дозах, що перевищують будь-який клінічно важливий терапевтичний рівень. Ці ефекти у щура були зменшені гастроінтестинальним транзитом і випорожненням шлунка при 1000 мг/кг. У дослідженнях токсикології гризунів про ці ефекти не повідомлялося як про будь-які ознаки порушення шлунково-кишкового тракту. Крім того, спостерігалось збільшення екскреції електролітів на 100 та 1000 мг/кг та посилення вироблення сечі на 1000 мг/кг. Під час 27-тижневого токсикологічного дослідження щурів при 1000 мг/кг/добу повідомлялося про збільшення вмісту виділення електролітів, що пояснюється високим споживанням фосфату завдяки солі досліджуваної речовини. У цьому ж дослідженні виявлено менш виражені ефекти при дозі 200 мг/кг/добу, тоді як в іншому дослідженні токсикології щурів не було помічено значних ефектів при 100 мг/кг на добу. Було помічено ста-</p>

	<p>тистично значуще збільшення відповіді на хворобливий подразник, але це було не в той час, ані в залежності від дози, і тому, як вважається, не має фармакологічного значення.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>Озельтамівір широко трансформується в озельтамівіру карбоксилат за допомогою естераз, розташованих переважно в печінці. В літературі не надто широко повідомляється про взаємодії з лікарськими засобами, що включають конкуренцію за естерази. Низьке зв'язування білка з озельтамівіром та озельтамівіру карбоксилатом свідчить про те, що ймовірність взаємодії витіснення ліків низька. Дослідження <i>in vitro</i> показали, що ні озельтамівір, ні активний метаболіт не є сприятливими речовинами для оксидаз P450 зі змішаною функцією або для глюкуронільних трансфераз.</p>
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Дані недоступні
2) всмоктування	<p>Після перорального прийому озельтамівіру фосфат (про-препарат) легко всмоктується у шлунково-кишковому тракті і значною мірою перетворюється на активний метаболіт (озельтамівіру карбоксилат) під дією печінкових естераз. Не менше 75 % прийнятої внутрішньої дози потрапляє у системний кровообіг у вигляді активного метаболіту. Вплив про-препарату становить менше 5% відносно активного метаболіту. Плазмові концентрації, як про-препарату, так і активного метаболіту, пропорційні до дози, тому не залежать від одночасного застосування із їжею.</p>
3) розподіл	<p>У людини середній об'єм розподілу озельтамівіру карбоксилату у рівноважному стані – приблизно 23 л, тобто об'єм, еквівалентний об'єму позаклітинної рідини організму. Оскільки активність нейрамінідази є позаклітинною, озельтамівіру</p>

	<p>карбоксилат досягає всіх основних місць локалізації грипозної інфекції.</p> <p>Зв'язування озельтамівіру карбоксилату з білками плазми людини низьке (приблизно 3 %).</p>
4) метаболізм	<p>Озельтамівір значною мірою перетворюється на озельтамівіру карбоксилат під дією естераз, що знаходяться переважно у печінці. Ні озельтамівір, ні активний метаболіт не є субстратами або інгібіторами ізоферментів системи цитохрому P450 у дослідженнях <i>in vitro</i>. Жодних кон'югатів фази 2 для обох сполук виявлено <i>in vivo</i> не було.</p>
5) виведення	<p>Поглинаний озельтамівір в основному (> 90%) усувається шляхом перетворення в озельтамівіру карбоксилат. Надалі він не метаболізується і виводиться із сечею. У більшості пацієнтів максимальна концентрація активного метаболіту у плазмі знижується з періодом напіввиведення 6–10 годин. Повністю активний метаболіт виводиться нирками. Нирковий кліренс (18,8 л/год) перевищує швидкість клубочкової фільтрації (7,5 л/год), що вказує на те, що додатково препарат виводиться ще й шляхом каналцевої секреції. З калом виводиться менше 20 % прийнятого внутрішньо радіоактивно позначеного препарату</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Доклінічні дані не виявляють особливої небезпеки для людини на основі звичайних досліджень з фармакологічної безпеки, токсичності при повторній дозі та генотоксичності. Результати загальноприйнятих досліджень канцерогенності для гризунів показали тенденцію до дозозалежного збільшення захворюваності на деякі пухлини, характерні для досліджених видів гризунів. Враховуючи межі впливу, пов'язані з очікуваною експозицією при застосуванні людиною, ці результати не змінюють користі та ризику капсул Осельтамівіру фосфату у прийнятих терапевтичних показаннях. Тератологічні дослідження проводилися на щурах та кроликах у дозах до 1500 мг/г/добу та 500</p>

мг/ кг/добу відповідно. Жодних впливів на розвиток плоду не спостерігалось. Дослідження фертильності щурів для дози 1500 мг/кг на добу не показало побічних реакцій для будь-якої статі. У до- і після натальних дослідженнях на щурах зазначали пролонгацію пологів при 1500 мг/кг/добу: профіль безпеки між впливом на людину та найвищою дозою без ефекту (500 мг/кг/добу) у щурів складає 480 разів для озельтамівіру та в 44 рази для активного метаболіту відповідно. Фетальний вплив у щурів та кроликів був приблизно 15-20% від впливу у матері. У щурів, які годують, озельтамівір та діючий метаболіт виводиться з молоком. Обмежені дані вказують на те, що озельтамівір та активний метаболіт виводяться із молоком людини. Екстраполяція даних у тварин дає оцінку 0,01 мг/добу та 0,3 мг/добу для відповідних сполук. Потенціал сенсibiliзації шкіри до озельтамівіру був використаний під час тесту на «максимізацію» у морських свинок. Приблизно у 50% тварин, які отримували неформульовану активну субстанцію, виявили еритему після оцінювання індукованих тварин. Виявлено зворотнє подразнення очей кроликів. Оскільки дуже високі пероральні разові дози фосфатної солі озельтамівіру, аж до найвищої випробуваної дози (1310 мг/кг), не мали побічних реакцій у дорослих щурів, такі дози призводили до токсичності для неповнолітніх 7-денних щурів, включаючи смерть. Ці реакції спостерігалися при дозах 657 мг/кг і вище. При 500 мг/кг не було помічено побічних реакцій, у тому числі після хронічного лікування (500 мг/кг на добу, що вводиться від 7 до 21 дня після пологів).

7) інші фармакокінетичні дослідження

Інші спеціальні групи населення
Педіатрична популяція. Діти, які не досягли 1 року: Фармакокінетика, фармакодинаміка та безпека фосфатних капсул Озельтамівіру були оцінені у двох неконтрольованих відкритих дослідженнях, включаючи дітей, інфікованих грипом, молодше одного року (n = 135). Швидкість кліренсу активного метаболіту, скоригованого на масу тіла, зменшується з віком менше одного року. Вплив метаболіту також

більш мінливий у дітей молодшого віку. Наявні дані вказують на те, що експозиція після дози 3 мг/кг у немовлят віком від 0 до 12 місяців забезпечує ефективність впливу препаратів та метаболітів, які, як очікується, ефективні, з профілем безпеки, порівнянним з показниками безпеки, який спостерігають у дітей старшого віку та дорослих із застосуванням затвердженої дози. Повідомлені побічні реакції відповідали встановленому профілю безпеки у дітей старшого віку. Немає даних для немовлят віком до 1 року для запобігання грипу після експозиції. Профілактика під час епідемії грипу в популяції не вивчалася у дітей до 12 років.

4. Токсикологія:

1) токсичність у разі одноразового введення

Одноразове пероральне введення 500 мг/кг (вільна основа, що відповідає дозі фосфатної солі 657 мг/кг) або вище для неповнолітніх 7-денних щурів призводило до смертності, пов'язаної з лікуванням, разом із функціональними результатами спостереження за батареями стандартних тестів (FOB) та клінічними ознаками, що свідчать про загальну токсичність та негайну смертність (включаючи низьке збудження, тремор, судоми, зміни загальної постави тіла, дихання, забарвлення слизової оболонки та шкіри та / або гіпоактивність) та зменшення приросту маси тіла. Рівень без ефекту становив 300 мг/кг (вільна основа, відповідна дозі 394 мг/кг фосфатної солі; ~ 150-кратна найвища клінічна доза) у неповнолітніх щурів у цьому дослідженні. Внутрішньовенне дослідження діапазону на мишах ($n = 1/\text{стать}/\text{доза}$) викликало судоми відразу після внутрішньовенного введення 250 мг/кг. Самець загинув, а самка одужала через 40 хвилин. Максимальна смертельна доза 100 мг/кг була підтверджена ще у п'яти самців та п'яти самок, що спостерігалися протягом двох тижнів. Крім деяких доказів місцевої реакції на хвості двох самок, в цій групі не було виявлено значних побічних ефектів.

2) токсичність у разі повторних введень

У багаторазових дослідженнях на щурах дози до 500 мг/кг/добу (2 тижні), 650

мг/кг/добу (4 тижні) та 200 мг/кг/день (27 тижнів), як правило, добре переносилися, без значущих токсикологічних ефектів. Доза 1000 мг/ кг/добу у двотижневому діапазоні, де було проведено дослідження у неплідних щурів віком 7-9 днів, призвела до високого рівня смертності (18/24). При 500 мг/кг не спостерігалось побічних ефектів у щурів віком 7-9 днів або при повторному лікуванні (500 м/кг добу, що вводили з 7 по 21 день після пологів). У багаторазових дослідженнях на щурах найвищі досліджувані дози (≥ 1000 мг/кг/добу) також викликали дві зміни у нирках. Одна зміна виявлялась у кортико-медулярній мінералізації в проксимальних канальцях через дисбаланс співвідношення кальцій/фосфат у раціоні, спричинений дозуванням високого рівня фосфатної солі. Друга зміна була легким проявом хронічної прогресуючої нефропатії; щури особливо чутливі до обох цих змін. Доза 1000 мг/кг/добу для щура приводить приблизно до збільшення у 70 та у 520 разів клінічного впливу у людини на активний метаболіт та проліки відповідно. У клінічних дослідженнях не було виявлено біохімічних доказів впливу на нирки у людей. Помітне подразнення шлунково-кишкового тракту спостерігалось у мармозеток при дозі 2000 мг/ кг/добу, але не у чотирьох та 39-тижневих дослідженнях при 2 x 500 мг/кг/добу. Блювання, що спостерігалось від 500 мг/кг на добу і вище у мармозеток, ймовірно, пов'язане із концентрацією пероральної форми. Зниження захворюваності було пов'язане з розподілом доз та скороченням введених концентрацій. Цей ефект спостерігався приблизно з 100 та 200-разів вищими значеннями експозиції після клінічного використання у людини активного метаболіту та проліків відповідно. У 39-тижневому дослідженні мармозеток, одна група 2 x 25 мг/кг/добу та дві групи 2 x 100 мг/кг/день, були виведені із експерименту. Усі три групи мали докази остеомалачії перед початком дозування, при розтині та при гістопатологічному дослідженні кісток. Жодна тварина групи 2 x 500 мг/ кг/добу не постраждала. Огляд бази даних клінічної безпеки, включаючи людей похилого віку,

	не виявив жодних біохімічних доказів впливу на скелет людини.
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Озельтамівір фосфат був визнаний негенотоксичним у тесті Еймса та дослідженні хромосом лімфоцитів людини, з активацією метаболізму або без неї, та з негативним результатом у мікроядерному тесті мишей. Було виявлено позитивний тест трансформації клітин ембріона сірійського хом'яка (SHE).
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Активний метаболіт озельтамівіру фосфату був немутагенним у тесті Еймса та аналізі миші на лімфому L5178Y та результат був негативний при тесті трансформації клітин SHE.
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	Дворічне дослідження канцерогенності озельтамівіру фосфату у щурів було негативним при пероральних дозах до 500 мг/кг/добу, внаслідок чого було проведена відносна системна експозиція (на основі максимальної клінічної дози AUC _{0-24h} 75 мг двічі на день) озельтамівіру фосфату та його активного метаболіту відповідно у 352 та 52 рази. Дворічне дослідження канцерогенності озельтамівіру фосфатом у мишей було негативним при пероральних дозах до 400 мг/кг/добу, внаслідок чого були проведені відносні системні експозиції (на основі AUC _{0-24h} , максимальна клінічна доза 75 мг двічі на день) озельтамівіру фосфату та його активного метаболіту відповідно 130 разів та 15 разів.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	26-тижневе дослідження канцерогенності озельтамівіру карбоксилату на шкірі трансгенної миші FVB / Tg.AC було негативним при випробуванні у дозах до 780 мг/кг/добу
додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Пероральне введення препарату та його активного метаболіту впливало на кілька репродуктивних токсикологічних параметрів. Вони включали розродження (збільшення тривалості у щурів), лактацію (збільшилася захворюваність щурів без мо-

	<p>лока в шлунку, збільшилася кількість сажок, які не вигодовували потомство, збільшилася смертність молодняка протягом перших 4 днів після пологів у щурів), розвиток смертності (підвищена частота абортів у кроликів та зниження життєздатності молодняка протягом перших 4-х днів після пологів у щурів), скелет / якість молока), дисморфогенез, зміна росту (зменшення ваги молодняка у щурів).</p>
<p>вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток</p>	<p>Системна експозиція активного метаболіту в дозі 1500 мг/ кг/добу у вагітних щурів була незначно вищою (<20%) порівняно з неплідними щурами-самцями. Оскільки різниця була такою невеликою, і фармакокінетика була також лінійною у вагітних щурів, то немає різниці у фармакокінетиці озельтамівіру між вагітними та невагітними щурами.</p>
<p>ембріотоксичність</p>	<p>Дослідження впливу на ембріонально-фетальний розвиток проводили для щурів (50, 250 та 1500 мг/кг/добу) та кроликів (50, 150 та 500 мг/кг/добу) пероральним шляхом. Фармакокінетичні дослідження показали, що фетальна експозиція спостерігалася в обох видах. У дослідженні на щурах було повідомлено про мінімальну токсичність для матері у групі 1500 мг/ кг/добу. У дослідженні на кроликах незначна та виражена токсичність для матері спостерігалася, відповідно, у групах при 150 та 500 мг/кг/добу. Підвищена частота абортів спостерігалася у групі при 500 мг/кг/добу. У цих дослідженнях спостерігалось дозозалежне збільшення рівня частоти захворюваності на різні незначні аномалії скелета.</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p>У пре та пост- натальному дослідженнях токсичності вивчалися дози 50 мг/к/добу, 250 мг/кг/добу та 1500 мг/кг/добу. Максимально толерантна доза була, ймовірно, перевищена в цьому дослідженні. У групі 1500 мг/кг/добу на 21 або 22 день вагітності було виявлено дев'ять смертельних випадків.</p>
<p>дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія</p>	<p>Дані недоступні</p>

б) місцева переносимість

Озельтамівір фосфат добре переносився дорослими щурами у дозах від 10 мг/кг/добу до 100 мг/кг/добу (на вільну основу), у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 50 секунд один раз на добу протягом 14 днів, оскільки місцева або систематична непереносимість не були відмічені. Дози 132 мг/кг/добу (в якості болюсу) протягом 14 днів були асоційовані з альвеолітом у самців щурів, тому максимальною нетоксичною дозою (NOAEL) вважалася 27,2 мг/кг/добу. Хоча альвеоліт вважався легким, спостереження все ще може бути клінічно актуальним, якщо препарат призначається у надзвичайно високих дозах, фосфат озельтамівіру добре переноситься також мармозетками, коли його дають внутрішньовенно протягом 14 днів у дозах до 50 мг/кг/день (на вільну основу). Фармакокінетика озельтамівіру ближче до людини, ніж до щурів і результати є клінічно більш актуальними. Було також виявлено, що активний метаболіт озельтамівіру добре переноситься мармозетками при внутрішньовенному введенні у дозах до 50 мг/кг/добу протягом 14 днів.

7) додаткові дослідження токсичності:

антигенність (утворення антитіл)

Дані недоступні

імунотоксичність

Дані недоступні

дослідження механізмів дії

Озельтамівір є вибором для інгібування нейрамінідази (NA) через більш високу спорідненість інгібітора ($K_i = 0,3-1,7 \times 10^{-9} \text{ M}$) до різних нейрамінідаз, ніж спорідненість нейрамінідази до субстанції ($K_m = 15-40 \times 10^{-4}$). Ця висока диференціальна властивість зв'язування Озельтамівіру дозволяє за допомогою ізостеричної конформації конкурентне пригнічення активності ферменту. Дизайнери інгібіторів на основі сіалової кислоти (сіаломіметиків) також вказали, що мутації & високоадаптовані віруси грипу можуть виникнути зворотним шляхом у диференційованому зв'язуванні субстрату та інгібітора, тобто при попередньому зв'язуванні

субстрату над інгібітором. Дійсно, NA мутації вірусу грипу були виділені як в *in vitro*, так і в клінічних умовах після впливу вірусу на Озельтамівір.

лікарська залежність

Фізіологічно обґрунтована фармакокінетична модель для мармозеток та людей була розроблена для встановлення доклінічних та клінічних даних щодо дорослих та немовлят та для підтримки розрахунків норми безпеки. Модель здатна імітувати фармакокінетику озельтамівіру фосфату та озельтамівіру карбоксилату у цих двох видів, включаючи вікові залежності.

Це моделювання підтримує висновок про те, що метаболічний процес у немовлят достатній у терапевтичних дозах для отримання терапевтичного рівня активного метаболіту. Моделювання у немовлят демонструє, що фармакокінетичні профілі у дорослих достовірно перераховуються для немовлят із нижчою генерацією активного озельтамівіру карбоксилату завдяки активності ферменту карбоксилестерази, з одного боку, і нижчим нирковим кліренсом цієї активної групи, з іншого, є основними факторами, які мають бути очікувані. Прогнозовані норми безпеки для немовлят виглядають адекватними, щоб викликати низьку ступінь безпеки для дітей молодше 1 року. На закінчення, показано, що вікові метаболічні фактори, які можуть впливати на експозицію, не викликають серйозних причин для занепокоєння у людей, не вказуючи на підвищений ризик для дітей до 1 року.

Крім того, на підставі наявних на сьогодні клінічних даних про безпеку, не з'явилося жодного нового сигналу безпеки для дітей віком до 1 року, а події безпеки, про які повідомлялося, відповідають встановленому профілю безпеки у дітей старшого віку або відповідають очікуваним подіям для молодшої вікової групи.

токсичність метаболітів

Мармозетки є кращою фармакокінетичною моделлю для людини, ніж шур, оскільки у цьому випадку перетворення озельтамівіру фосфату на озельтамівіру карбоксилат відбувається у печінці, а не в плазмі, і не утворюються додаткові метаболіти проліків. У дуже молодих наборах

мармозеток (у віці від 2 до 4 днів) при пероральній дозі 10 мг/кг озельтамівіру, були помітні у 8 - 12 разів вищі плазмові концентрації Стах озельтамівіру фосфату і в 6-22 рази вищі плазмові концентрації Стах озельтамівіру карбоксилату у неповнолітніх у порівнянні з дорослими. Також у неповнолітніх порівняно з дорослими виявлено нижчий нирковий кліренс. Знижена швидкість конверсії озельтамівіру фосфату в озельтамівір карбоксилат, що спостерігається у новонароджених щурів та мармозеток, пов'язана з експресією недорозвинутих карбоксилестераз, Однак, навіть у дуже молодих мармозеток, активний метаболіт озельтамівіру карбоксилату утворювався в терапевтично відповідних концентраціях у плазмі.

Співвідношення озельтамівіру фосфату: озельтамівіру карбоксилату у новонароджених було нижчим, ніж у дорослих, хоча дані *in vitro* свідчать про зниження активності карбоксилестерази у новонароджених. У всіх випробуваних видів високі концентрації радіоактивності були виявлені в гастроінтестинальному тракті, нирках та печінці після перорального прийому радіоактивного озельтамівіру. Після пероральної дози і проліки, і активний метаболіт перетинають гематоенцефалічний бар'єр, перші - у більшій мірі. Проникнення в мозок речовини, пов'язаної з ліками, як правило, обмежене. Вищі співвідношення озельтамівіру фосфату у мозку/плазмі, які спостерігаються у 7-денних щурів порівняно з дорослими щурами, вважаються наслідком незрілих фізіологічних процесів. Попередньо було висловлено стурбованість високим рівнем впливу озельтамівіру на ЦНС щодо токсичності, включаючи смертність.

У попередніх дослідженнях помітно підвищені концентрації озельтамівіру фосфату у мозку спостерігалися у новонароджених щурів; пізніше в цьому дослідженні була виявлена помилка розрахунку, що призвело до завищення концентрації як озельтамівіру фосфату, так і озельтамівіру карбоксилату у зразках мозку та плазми. Дослідження неповнолітніх щурів 7-денного віку (які в середньому еквівалентні людському новонародженому) у

порівнянні з дорослими щурами у 8 разів перевищували експозицію Стах мозку порівняно з дорослими щурами та мали ~ 4 у рази вище Стах у плазмі крові. Невідомо, чи проникність гематоенцефалічного бар'єру до озельтамівіру фосфату та озельтамівіру карбоксилату у щурів 7-денного віку схожа на показник у людських немовлят.

токсичність домішок

Азидо-ацетамід містить специфічну домішку, біс-азид. Часткове зниження цих домішок призводить до 2-азидо-домішки, яка була позитивно виявлена у штамах *Salmonella typhimurium* TA1535. Гостра токсичність цього проміжного продукту була випробувана у 5 щурів Wistar, при введенні в одній дозі 2000 мг/кг. Щурів спостерігали протягом 14 днів і проводили розтин. Ніяких ефектів від лікування не спостерігалось.

інше

В модифікованому тесті Ірвіна вивчали вплив озельтамівіру фосфату, вплив на температуру тіла після одноразового перорального введення у щура. Озельтамівір фосфат у дозі 1000 мг/кг (у вигляді фосфатної солі) як разова пероральна доза не мав помітних ефектів у самців щурів Sprague Dawley.

Крім того, озельтамівіру фосфат не впливав на тест Ірвіна, опорно-рухову активність та в інших дослідженнях, пов'язаних із функцією ЦНС у мишей CD-1. У цьому звіті метою дослідження було додатково оцінити можливий вплив озельтамівіру фосфату на функцію ЦНС, що виявляється у змінах в поведінці, руховій активності та координації, сенсорних / рухових рефлексорних реакціях або автономічному профілі, включаючи температурні ефекти на організм після одноразового перорального введення щурам (500 мг/кг, 763 мг/кг та 1000 мг/кг вільної основи). D-амфетамін (10 мг / кг) використовували як позитивну контрольну речовину. Озельтамівіру фосфат не спричиняв жодного впливу на поведінку, рухову активність та координацію, або сенсорні рухові реакції у самців щурів Sprague Dawley. Відмічали незначне минуше дозово незалежне зниження температури

тіла за одну годину після дозування; це не вважалося актуальним. Тому рівень максимальної добової дози без спостереження небажаних ефектів (NOAEL) дорівнює або більше, ніж 1000 мг/кг.

5. Висновки щодо доклінічного вивчення

В цілому, як показано, озельтамівір має широкий рівень безпеки: потрібні дуже високі дози, перш ніж токсичність стане очевидною для дорослих та неповнолітніх тварин. Ці запаси є достатньо широкими, щоб компенсувати проблеми, пов'язані з міжвидовими відмінностями. Токсичність, включаючи смертність у неповнолітніх щурів (7-денних), була пов'язана з високим рівнем проліків, озельтамівіру фосфату, але не з активною формою озельтамівіру карбоксилату. Фактори, залежні від віку, такі як зменшений гідроліз озельтамівіру фосфату до озельтамівіру карбоксилату та нирковий кліренс, призвели до виникнення підвищеної концентрації озельтамівіру фосфату у плазмі неповнолітніх тварин. Показано, що вікові метаболічні фактори, що впливають на експозицію, не є основним джерелом стурбованості для людини, без вказівки на поки що підвищений ризик для дітей до 1 року. Прогнозований Стах озельтамівіру фосфату у немовлят, включаючи дітей віком 0-1 місяців (після схеми 3 мг/кг двічі на день), був нижчим, ніж спостережувана експозиція озельтамівіру фосфату у дорослих за схемою 150 мг двічі на день. Найявні дані про токсичність у дорослих гризунів, у дорослих мармозеток та неповнолітніх щурів, а також чітке розуміння фармакокінетики та метаболізму озельтамівіру у людей і тварин, включаючи найбільш прогнозований вид, неповнолітніх мармозеток, є достатнім для забезпечення належного співвідношення ризик/користь для дітей до 1 річного віку при введенні 3 мг/кг озельтамівіру. Профіль безпеки у немовлят віком до 2 тижнів навряд чи буде значно відрізнятися, ніж у немовлят > 2 тижневого віку. Враховуючи вищезазначені дані, не очікується, що

озельтамівір становитиме небезпеку для навколишнього середовища.

Заявник (Євро
Лайфкер
Прайвіт Лімітед,
Індія)

(підпис)

Санджів Кумар Бхагат
(П. І. Б.)



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)	Нафлу (Napfl), капсули тверді, 30 мг або 45 мг, або 75 мг (Міжнародна непатентована назва: озельтамівіру фосфат)
2. Заявник	Нагко Фарма Лімітед
3. Виробник	Нагко Фарма Лімітед
4. Проведені дослідження:	<ul style="list-style-type: none"> • Так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з двома схемами лікування, у двох періодах, двопослідовне, з разовою пероральною дозою, перехресним дизайном дослідження біодоступності Озельтамівіру 75 мг капсул виробництва Нагко фарма Лімітед, Індія з капсулами Таміфлю 75 мг (що містять Озельтамівір 75 мг) компанії Roche Laboratories Inc., США на здорових дорослих добровольцях натпесерце US-007-10
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 26-07-2010 по 06-08-2010
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія

9. Кількість досліджуваних

24

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування

Вивчення біоеквівалентності тестового та референтного лікарських засобів для можливості маркетингу генеричного продукту, а саме капсул осельтамівіру фосфату, було проведено моніторинг клінічного стану, побічних явищ, лабораторні дослідження та оцінка відносної безпеки та переносимості капсул осельтамівіру фосфату.

11. Дизайн клінічного випробування

Рандомізоване, відкрите, з двома схемами лікування, у двох періодах, двопослідовне, з разовою пероральною дозою, перехресним дизайном дослідження біодоступності на здорових дорослих добровольцях натщесерце

12. Основні критерії включення

Дорослі здорові добровольці віком від 18 до 45 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 (маса, кг)/(ріст, м)² включно, з масою тіла ≥ 45 кг, з нормальними життєвими ознаками (артеріальний тиск, частота пульсу, частота дихання та температура тіла) стан здоров'я яких було підтверджено медичним обстеженням та результатами лабораторних досліджень.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Нафлу (Nafly), капсули тверді 75 мг внутрішньо одноразова доза

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії

Таміфлю, капсули 75 mg внутрішньо одноразова доза

15. Супутня терапія

Відсутня

16. Критерії оцінки ефективності

Оцінка ефективності не проводилась, оскільки дослідження являло собою кінцеве дослідження фармакокінетики. 24 зразки крові були відібрані для визначення фармакокінетичних параметрів для осельтамівіру у плазмі.

17. Критерії оцінки безпеки

Безпеку оцінювали, починаючи з моменту скринінгу і аж до завершення дослідження. Її

оцінювали за допомогою клінічного огляду, оцінки життєвих показників (артеріального тиску, частоти пульсу, частоти дихання та температури), аналізу суб'єктивної симптоматики та моніторингу побічних реакцій.

ANOVA, два односторонніх t-тести, 90% довірчий інтервал для різниці між процедурами, середньоквадратичні значення було розраховано для логарифмічно трансформованих Sp_{aX} , $ΔUC_{0-t}$ and $ΔUC_{0-inf}$, розраховано співвідношення логарифмічно трансформованих Sp_{aX} , $ΔUC_{0-t}$ і $ΔUC_{0-∞}$ для тестового та референтного препаратів.

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

Дорослі здорові добровольці, чоловічої статі; їх середній вік, зріст і вага склали 30,2 років, 167,7 см і 64,85 кг відповідно, з нормальним індексом маси тіла (IMT),

20. Результати ефективності

Результати визначення біоеквівалентності озельтамівіру

Параметри	Співвіднош. (T/R) (%)	90 % довірчий інтервал	
		нижній	верхній
Lp Sp_{aX}	101.04	87.01	117.33
Lp $ΔUC_{0-t}$	99.89	93.65	106.55
Lp $ΔUC_{0-∞}$	99.59	93.75	105.80

21. Результати безпеки

Досліджуваний і референтний препарати добре переносились добровольцями. Впродовж дослідження серйозних побічних явищ не спостерігали.

22. Висновок (заключення)

Досліджуваний препарат Озелтамівір, капсули 75 мг виробництва Натко фарма Лімітед, Індія та препарат Таміфлю, капсули 75 мг (Озелтамівір 75 мг) компанії Roche Laboratories Inc., США є біоеквівалентними.

Представник
Заявника

Санджів Кумар Бхагат (Ш.І.Б.)

(підпис)

