

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)	ВІРДАК daclatasvir таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг, по 60 мг
2. Заявник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
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	An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, two-sequence, single oral dose, crossover, bioequivalence study of Daclatasvir Tablets 60 mg of Hetero Labs Limited, India comparing with that of Daklinzاتم (Daclatasvir) Tablets 60 mg of Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543, USA in normal, healthy, adult, human subjects under fasting conditions. Project No.: 746-15
6. Фаза клінічного випробування	Фаза – I, дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	27.05.2017 08.06.2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 42 фактична: 42 (період I); 40 (період II) розглянуто для статистичного аналізу: 39
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Ефективність: Охарактеризувати фармакокінетичний профіль досліджуваного продукту щодо референтного продукту у нормальних, здорових, дорослих людей натщесерце та оцінити біоеквівалентність. Безпека: Контролювати безпеку суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двохетапне, двоперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності з одноразовим застосуванням у здорових, дорослих, людей в умовах натще.

12. Основні критерії включення	Некурящі, здорові, дорослі люди-добровольці у віці від 18 до 45 років (обидва включно), з індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 27,0 кг/м ² (обидва включно), які могли зрозуміти та дотримуватися процедури дослідження та надавши їх письмову інформовану згоду були зареєстровані для дослідження. У них не було жодних значущих захворювань або клінічно значущих відхилень під час скринінгу, анамнезу, клінічного огляду, лабораторної оцінки, ЕКГ у 12 відведеннях, інтервал QTc був <450 мс та записів рентгенограми грудної клітки (задньо-передній вигляд). Добровольці, які відповідали всім критеріям включення та виключення, були зареєстровані для дослідження.				
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Даклатасвір, таблетки по 60 мг; перорально				
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	DAKLINZA™ (Daclatasvir), таблетки по 60 мг; перорально				
15. Супутня терапія	Відповідно до протоколу, суб'єктам було наказано не приймати/застосовувати будь-які ліки (включаючи трав'яні засоби та сильні індуктори та інгібітори CYP3A), за 14 днів до введення дози Періоду-I до останнього фармакокінетичного зразка в Період- II. Будь-які ліки, отримані протягом вищезгаданого періоду, реєструвалися в eCRF і класифікувалися як відхилення протоколу.				
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність в першу чергу оцінювали за фармакокінетичними властивостями досліджуваного та референтного препаратів шляхом вимірювання концентрації даклатасвіру в плазмі.</p> <p>Були розраховані наступні фармакокінетичні параметри: первинні фармакокінетичні параметри: C_{max} і AUC_{0-t} вторинні фармакокінетичні параметри: T_{max}, AUC_{0-∞}, λ_z, t_{1/2} і AUC_{%Extrap_obs}</p> <p>Ці фармакокінетичні параметри були розраховані для даклатасвіру за некомпартментною моделлю з використанням Phoenix[®] WinNonlin[®] Version 6.4 (Certara L.P.). Біоеквівалентність досліджуваного продукту-Т порівняно з референтним продуктом-R є доведеною, якщо 90% довірчий інтервал потрапляє в діапазон прийнятності, визначений нижче, для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів для даклатасвіру.</p> <table border="1" data-bbox="687 1738 1453 1809"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Діапазон прийнятності 90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}, AUC_t and AUC_i</td> <td>80.00-125.00%</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Діапазон прийнятності 90% ДІ	C _{max} , AUC _t and AUC _i	80.00-125.00%
Параметри	Діапазон прийнятності 90% ДІ				
C _{max} , AUC _t and AUC _i	80.00-125.00%				
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Оцінювання проводилось за допомогою клінічних обстежень, оцінки життєво важливих показників, електрокардіограми на 12 відведеннях (ЕКГ), рентгенографії грудної клітки (проекція ззаду-спереду), клінічних лабораторних показників (наприклад, біохімії, гематології, імунології та аналізу сечі), суб'єктивної симптоматики та моніторингу побічних реакцій.				

18. Статистичні методи	<p>Описові статистичні дані розраховані та зареєстровані для фармакокінетичних параметрів даклатасвіру. ANOVA, аналіз концентрації та співвідношення розраховують та повідомляють для ln-перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ для даклатасвіру.</p> <p>90% довірчі інтервали для відношення середніх геометричних найменших квадратів між лікарськими препаратами розраховуються та повідомляються для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ для даклатасвіру.</p>																																																					
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Середнє значення \pm SD віку, зросту, маси тіла та ІМТ 42 суб'єктів (№№ 1001-1021, 2022 та 1023-1042), яких дозували в дослідженні, та 39 суб'єктів (№№ 1001-1018, 1020-1021, 2022, 1023-1028 і 1031-1042), які були включені в оцінку БЕ, є такими:</p> <table border="1" data-bbox="683 730 1461 999"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр (одиниці)</th> <th colspan="2">Середнє \pm SD</th> </tr> <tr> <th>N=42 (дозовані суб'єкти)</th> <th>N=39 (суб'єкти, включені до БЕ оцінки)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>31.0 \pm 6.94</td> <td>31.0 \pm 7.03</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>167.02 \pm 6.712</td> <td>166.88 \pm 6.875</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>61.892 \pm 8.8138</td> <td>61.692 \pm 8.9670</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м²)</td> <td>22.164 \pm 2.6800</td> <td>22.119 \pm 2.6482</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр (одиниці)	Середнє \pm SD		N=42 (дозовані суб'єкти)	N=39 (суб'єкти, включені до БЕ оцінки)	Вік (роки)	31.0 \pm 6.94	31.0 \pm 7.03	Зріст (см)	167.02 \pm 6.712	166.88 \pm 6.875	Маса тіла (кг)	61.892 \pm 8.8138	61.692 \pm 8.9670	ІМТ (кг/м ²)	22.164 \pm 2.6800	22.119 \pm 2.6482																																				
Параметр (одиниці)	Середнє \pm SD																																																					
	N=42 (дозовані суб'єкти)	N=39 (суб'єкти, включені до БЕ оцінки)																																																				
Вік (роки)	31.0 \pm 6.94	31.0 \pm 7.03																																																				
Зріст (см)	167.02 \pm 6.712	166.88 \pm 6.875																																																				
Маса тіла (кг)	61.892 \pm 8.8138	61.692 \pm 8.9670																																																				
ІМТ (кг/м ²)	22.164 \pm 2.6800	22.119 \pm 2.6482																																																				
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні параметри даклатасвіру для досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) узагальнені в наступній таблиці:</p> <p><u>Описова статистика препаратів для даклатасвіру (N = 39)</u></p> <table border="1" data-bbox="683 1218 1461 1547"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameters</th> <th colspan="2">Mean \pm SD (untransformed data)</th> </tr> <tr> <th>Test Product (T)</th> <th>Reference Product (R)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{max} (h)*</td> <td>1.250 (0.750 - 2.500)</td> <td>1.250 (0.750 - 2.750)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>1526.418 \pm 406.9204</td> <td>1565.897 \pm 440.5026</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (ng.h/mL)</td> <td>17283.494 \pm 6288.0736</td> <td>18009.046 \pm 7888.2416</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)</td> <td>17770.648 \pm 6411.4327</td> <td>18554.804 \pm 8310.3019</td> </tr> <tr> <td>λ_z (1/h)</td> <td>0.062 \pm 0.0109</td> <td>0.062 \pm 0.0135</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2}$ (h)</td> <td>11.446 \pm 2.0074</td> <td>11.787 \pm 2.9002</td> </tr> <tr> <td>AUC %_{Extrap obs} (%)</td> <td>2.843 \pm 1.5339</td> <td>2.779 \pm 1.5606</td> </tr> </tbody> </table> <p>*T_{max} is presented as Median (Range).</p> <p>Аналіз відносної біодоступності (тобто геометричні значення найменших квадратів, коефіцієнт, 90% довірчий інтервал, внутрішньосуб'єктна варіабельність та концентрація) досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) для даклатасвіру узагальнені в наступній таблиці:</p> <p><u>Результати відносної біодоступності для даклатасвіру (N = 39)</u></p> <table border="1" data-bbox="683 1865 1461 2063"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameters</th> <th colspan="3">Geometric Mean</th> <th rowspan="2">Confidence Interval</th> <th rowspan="2">Intra Subject CV (%)</th> </tr> <tr> <th>Test Product (T)</th> <th>Reference Product (R)</th> <th>(T/R) Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$\ln C_{max}$</td> <td>1471.585</td> <td>1509.373</td> <td>97.5</td> <td>89.86 - 105.78</td> <td>21.6</td> </tr> <tr> <td>$\ln AUC_{0-t}$</td> <td>16234.821</td> <td>16876.852</td> <td>96.2</td> <td>88.55 - 104.50</td> <td>21.9</td> </tr> <tr> <td>$\ln AUC_{0-\infty}$</td> <td>16712.772</td> <td>17361.503</td> <td>96.3</td> <td>88.75 - 104.42</td> <td>21.5</td> </tr> </tbody> </table>	Pharmacokinetic Parameters	Mean \pm SD (untransformed data)		Test Product (T)	Reference Product (R)	T_{max} (h)*	1.250 (0.750 - 2.500)	1.250 (0.750 - 2.750)	C_{max} (ng/mL)	1526.418 \pm 406.9204	1565.897 \pm 440.5026	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	17283.494 \pm 6288.0736	18009.046 \pm 7888.2416	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	17770.648 \pm 6411.4327	18554.804 \pm 8310.3019	λ_z (1/h)	0.062 \pm 0.0109	0.062 \pm 0.0135	$t_{1/2}$ (h)	11.446 \pm 2.0074	11.787 \pm 2.9002	AUC % _{Extrap obs} (%)	2.843 \pm 1.5339	2.779 \pm 1.5606	Parameters	Geometric Mean			Confidence Interval	Intra Subject CV (%)	Test Product (T)	Reference Product (R)	(T/R) Ratio	$\ln C_{max}$	1471.585	1509.373	97.5	89.86 - 105.78	21.6	$\ln AUC_{0-t}$	16234.821	16876.852	96.2	88.55 - 104.50	21.9	$\ln AUC_{0-\infty}$	16712.772	17361.503	96.3	88.75 - 104.42	21.5
Pharmacokinetic Parameters	Mean \pm SD (untransformed data)																																																					
	Test Product (T)	Reference Product (R)																																																				
T_{max} (h)*	1.250 (0.750 - 2.500)	1.250 (0.750 - 2.750)																																																				
C_{max} (ng/mL)	1526.418 \pm 406.9204	1565.897 \pm 440.5026																																																				
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	17283.494 \pm 6288.0736	18009.046 \pm 7888.2416																																																				
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	17770.648 \pm 6411.4327	18554.804 \pm 8310.3019																																																				
λ_z (1/h)	0.062 \pm 0.0109	0.062 \pm 0.0135																																																				
$t_{1/2}$ (h)	11.446 \pm 2.0074	11.787 \pm 2.9002																																																				
AUC % _{Extrap obs} (%)	2.843 \pm 1.5339	2.779 \pm 1.5606																																																				
Parameters	Geometric Mean			Confidence Interval	Intra Subject CV (%)																																																	
	Test Product (T)	Reference Product (R)	(T/R) Ratio																																																			
$\ln C_{max}$	1471.585	1509.373	97.5	89.86 - 105.78	21.6																																																	
$\ln AUC_{0-t}$	16234.821	16876.852	96.2	88.55 - 104.50	21.9																																																	
$\ln AUC_{0-\infty}$	16712.772	17361.503	96.3	88.75 - 104.42	21.5																																																	

21. Результати безпеки	<p><i>Побічні реакції</i></p> <p>Про чотири (04) побічних реакції (ПР) повідомили три (03) суб'єкти під час проведення дослідження. Про одну (01) ПР було повідомлено в період-I дослідження, а про три (03) ПР були повідомлені під час оцінки безпеки дослідження після дослідження.</p> <p>З чотирьох (04) ПР було повідомлено про три (03) ПР у суб'єкта після введення референтного продукту-R і про одну (01) ПР було повідомлено у суб'єкта після введення досліджуваного продукту-T. Усі ПР мали легкий характер. За суб'єктами спостерігали до вирішення їхніх ПР, за винятком суб'єктів № 1026 та 1028, оскільки суб'єкти були оголошені втраченими для подальшого спостереження. Оцінку причинно-наслідкового зв'язку було визнано малоімовірним для всіх чотирьох ПР.</p> <p>Під час проведення дослідження не було смертей, серйозних або значних ПР.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Досліджуваний препарат-T у порівнянні з референтним препаратом-R відповідає критеріям біоеквівалентності щодо C_{max} та AUC_{0-t} для даклатавіру в умовах натще відповідно до критеріїв, встановлених у протоколі.</p> <p>Дані цього дослідження продемонстрували, що досліджуваний і референтний препарати переносилися добре. Про чотири (04) ПР повідомили три (03) суб'єкти під час проведення дослідження. Не було жодних клінічно значущих результатів при оцінці життєво важливих показників, записі ЕКГ у 12 відведеннях або в лабораторних дослідженнях у жодного з суб'єктів дослідження, крім суб'єктів № 1026 та 1028. Вони мали клінічно значущу лабораторну цінність при безпеці після дослідження. Побічні явища були зафіксовані для того ж. Однак суб'єкти не з'являлися для подальшого спостереження після дослідження навіть після кількох спроб, і, отже, вони вважалися втраченими для подальшого спостереження.</p>

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

Сатіш Раджендра Прасад

(П. І. Б.)

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

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):	ВІРДАК daclatasvir таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг, по 60 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:	<input checked="" type="checkbox"/> так Дослідження токсичності у разі повторних введень
1) токсичність у разі одноразового введення	–
2) токсичність у разі повторних введень	<i>Миші</i> 28-денне дослідження підгострої пероральної токсичності даклатасвіру дигідрохлориду на мишах (Swiss Albino). <i>Щури</i> 28-денне дослідження підгострої пероральної токсичності даклатасвіру дигідрохлориду на щурах (Wistar)
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	<p>Дослідження підгострої токсичності було розроблено та проведено для визначення профілю токсичності даклатасвіру дигідрохлориду при щоденному пероральному введенні протягом 28 днів мишам (Swiss Albino) і щурам (Wistar).</p> <p><u>Параметри досліджень</u></p> <p><u>Клінічний огляд/спостереження з боку клітки:</u> щоденні записи з боку клітки та неврологічні спостереження.</p> <p><u>Маса тіла/споживання їжі:</u> реєстрували масу тіла та споживання їжі.</p> <p><u>Клінічна хімія:</u> тести функції печінки, нирок разом із вмістом глюкози/білка в крові визначали за допомогою автоматичного аналізатора в кінці експерименту.</p> <p><u>Гематологія:</u> моніторинг наприкінці експерименту.</p> <p><u>Розтин/маса органу:</u> маса основних органів, таких як печінка, нирки, легені, серце та селезінка, була записана в кінці експерименту.</p> <p><u>Гістопатологія:</u> тканини були піддані гістопатологічному аналізу.</p> <p>Миші</p> <p><u>Результати досліджень</u></p> <p>Після введення найвищої концентрації (в 10 разів від терапевтичної) дози даклатасвіру дигідрохлориду не було летального результату.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Самці та самки тварин з контрольної та різних дозових груп вижили протягом 28 днів. • Тварини, які отримували даклатасвіру

дигідрохлорид, мали слабкість, пілоерекцію та катаракту протягом 28 днів.

- Самці та самки тварин з різних дозових груп демонстрували дещо знижену масу тіла порівняно з контрольними тваринами наприкінці періоду прийому 28 днів.

- Виявилося, що тварини, які отримували різні рівні доз, зменшували споживання їжі протягом експериментального періоду в 28 днів порівняно з контрольними тваринами.

Наступні зміни гематологічних показників у самців та самок тварин, які отримували даклатасвіру дигідрохлорид, вважалися пов'язаними з лікуванням:

- збільшення кількості лейкоцитів, лімфоцитів і часу згортання крові, незначне зниження еритроцитів, гемоглобіну та тромбоцитів

Наступні зміни клінічних біохімічних параметрів вважалися пов'язаними з лікуванням:

- Підвищення ферментів печінки та ГГТ.

- Під кінець періоду лікування зафіксовано збільшення маси печінки порівняно з тваринами контрольної групи.

- Відсутність значних відхилень в органах, досліджених тварин, підданих впливу досліджуваної сполуки під світловим мікроскопом.

Висновки

В умовах цього дослідження рівень відсутності спостережуваного ефекту (NOEL) у мишей становив 7,80 мг/кг маси тіла на день, а рівень відсутності побічного ефекту (NOAEL) становив 78,0 мг/кг маси тіла на день.

Щури

Результати досліджень

Після введення найвищої концентрації (в 10 разів від терапевтичної) дози даклатасвіру дигідрохлориду не було летального результату.

- Самці та самки тварин з контрольної та різних дозових груп вижили протягом 28 днів.

- Самці та самки тварин з різних дозових груп демонстрували дещо знижену масу тіла порівняно з контрольними тваринами наприкінці періоду прийому 28 днів.

- Тварини, які отримували даклатасвіру дигідрохлорид, мали слабкість, пілоерекцію та катаракту протягом 28 днів.

Наступні зміни гематологічних показників у самців та самок тварин, які отримували даклатасвіру дигідрохлорид, вважалися пов'язаними з лікуванням:

- Дещо знижені лейкоцити і гранулоцити, а також підвищені лімфоцити.

Наступні зміни клінічних біохімічних параметрів вважалися пов'язаними з лікуванням:

	<ul style="list-style-type: none"> • Дещо знижений білок і підвищені ферменти печінки. • Під кінець періоду лікування зафіксовано збільшення маси печінки порівняно з тваринами контрольної групи. • Відсутність значних відхилень в органах, досліджених тварин, підданих впливу досліджуваної сполуки під світловим мікроскопом. <p><u>Висновки</u> Порівняно з контролем реєстрували зниження маси тіла та споживання їжі у тварин, які отримували даклатавіру дигідрохлорид. У тварин, які отримували даклатавіру дигідрохлорид, змінювались гематологічні та біохімічні показники.</p>
--	---

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



(Handwritten signature)

(підпис)

Сатеш Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

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