

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>СОФГЕН-В</b> Софосбувір та Велпатасвір, таблетки по 400 мг/100 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на реєстрацію генеричного лікарського засобу
2) проведені дослідження	Ні, заявка на реєстрацію генеричного лікарського засобу
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Ні
2) вторинна фармакодинаміка	Ні
3) фармакологія безпеки	Ні
4) фармакодинамічні взаємодії	Ні
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Ні
2) всмоктування	Ні
3) розподіл	Ні
4) метаболізм	Ні
5) виведення	Ні
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Ні
7) інші фармакокінетичні дослідження	Ні
4. Токсикологія:	Так
1) токсичність у разі одноразового введення	Відповідні дані відсутні
2) токсичність у разі повторних введень	<b><u>СОФОСБУВІР</u></b>  <b><u>Миші</u></b> Дослідження підгострої токсичності Софосбувіру при пероральному введенні швейцарським мишам альбіносам протягом 28 днів.

	<p><b><u>Щури</u></b> Дослідження підгострої токсичності Софосбувіру при пероральному введенні щурам лінії Вістар протягом 28 днів.</p> <p><b><u>ВЕЛПАТАСВІР</u></b> <b><u>Миші</u></b> Дослідження підгострої токсичності Велпатасвіру при пероральному введенні швейцарським мишам альбіносам протягом 28 днів.</p> <p><b><u>Щури</u></b> Дослідження підгострої токсичності Велпатасвіру при пероральному введенні щурам лінії Вістар протягом 28 днів.</p>
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Ні
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Ні
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	Ні
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Ні
додаткові дослідження	Ні
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Ні
ембріотоксичність	Ні
пренатальна і постнатальна токсичність	Ні
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Ні
6) місцева переносимість	Ні
7) додаткові дослідження токсичності:	Ні
антигенність (утворення антитіл)	Ні
імунотоксичність	Ні
дослідження механізмів дії	Ні
лікарська залежність	Ні
токсичність метаболітів	Ні
токсичність домішок	Ні



інше	Ні
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p><b><u>СОФОСБУВІР</u></b></p> <p><b><u>Миші</u></b></p> <p>Було заплановане та проведене дослідження підгострої токсичності для оцінки профілю токсичності Софосбувіру при пероральному введенні швейцарським мишам альбіносам протягом 28 днів.</p> <p><b>Параметри дослідження</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Клінічні обстеження / спостереження біля клітки:</u> спостереження біля клітки та неврологічні характеристики реєстрували щоденно.</li> <li>• <u>Маса тіла / споживання корму:</u> реєстрували дані щодо маси тіла та споживання корму.</li> <li>• <u>Клінічна біохімія:</u> функції печінки та нирок, а також вміст глюкози / білку в крові оцінювали з використанням автоматичного аналізатора після завершення експерименту.</li> <li>• <u>Гематологічні показники:</u> моніторинг на етапі завершення експерименту.</li> <li>• <u>Розтин / маса органів:</u> масу важливих органів, таких, як печінка, нирки, легені, серце, селезінка, реєстрували на етапі завершення експерименту.</li> <li>• <u>Гістопатологічні показники:</u> було проведене гістопатологічне дослідження тканин.</li> </ul> <p><b>Результати дослідження</b></p> <p>Введення Софосбувіру в найбільшій концентрації (в 10 разів вищій за терапевтичну) не викликало загибель тварин.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Самці та самиці з контрольної групи та груп введення різними дозами пережили період дозування тривалістю 28 днів.</li> <li>• У самців та самиць, які отримували Софосбувір, маса тіла, в порівнянні з тваринами з контрольної групи, була меншою.</li> <li>• Споживання корму самцями та самицями, які отримували Софосбувір, в порівнянні з тваринами з контрольної групи, було меншим.</li> <li>• У самців та самиць, які отримували Софосбувір, спостерігали збільшення виділення слини, зниження локомоторної активності, вигинання груднини, та аномальна хода в період введення препарату тривалістю 28 днів.</li> <li>• Усі гематологічні параметри у самців та самиць, які отримували Софосбувір, були нижчими, ніж у тварин з контрольної групи.</li> </ul> <p>Наступні зміни клінічних біохімічних параметрів були класифіковані, як пов'язані з введенням препарату:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Збільшення вмісту печінкових ферментів.</li> <li>• Збільшення розмірів печінки, виявлене за результатами макроскопічного обстеження.</li> </ul>



- 4
- Істотні аномалії обстежених органів тварин, які отримували препарат, при проведенні обстеження під світловим мікроскопом виявлені не були.

#### **Висновки**

Було виявлене зниження маси тіла та споживання корму тваринами, які отримували Софосбувір. Також у тварин, які отримували Софосбувір, були змінені гематологічні та біохімічні параметри.

#### **Щури**

Було заплановане та проведене дослідження підгострої токсичності для оцінки профілю токсичності Софосбувіру при пероральному введенні щурам лінії Вістар протягом 28 днів.

#### **Параметри дослідження**

- Клінічні обстеження / спостереження біля клітки: спостереження біля клітки та неврологічні характеристики реєстрували щоденно.
- Маса тіла / споживання корму: реєстрували дані щодо маси тіла та споживання корму.
- Клінічна біохімія: функції печінки та нирок, а також вміст глюкози / білку в крові оцінювали з використанням автоматичного аналізатора після завершення експерименту.
- Гематологічні показники: моніторинг на етапі завершення експерименту.
- Розтин / маса органів: масу важливих органів, таких, як печінка, нирки, легені, серце, селезінка, реєстрували на етапі завершення експерименту.
- Гістопатологічні показники: було проведене гістопатологічне дослідження тканин.

#### **Результати дослідження**

Введення Софосбувіру в найбільшій концентрації (в 10 разів вищій за терапевтичну) не викликало загибель тварин.

- Самці та самиці з контрольної групи та груп введення різними дозами пережили період дозування тривалістю 28 днів.
- У самців та самиць, які отримували Софосбувір, маса тіла, в порівнянні з тваринами з контрольної групи, була меншою.
- Споживання корму самцями та самицями, які отримували Софосбувір, в порівнянні з тваринами з контрольної групи, було меншим.
- У самців та самиць, які отримували Софосбувір, спостерігали збільшення виділення слини, зниження локомоторної активності, вигинання грудини, та аномальна хода в період введення препарату тривалістю 28 днів.

Наступні зміни гематологічний параметрів у самців та самиць, які отримували Софосбувір, були класифіковані, як пов'язані з введенням препарату:

- Зменшення концентрації лейкоцитів, тромбоцитів та гемоглобіну
- Зниження відсоткового вмісту лімфоцитів, моноцитів та гранулоцитів.

Наступні зміни клінічних біохімічних параметрів були класифіковані, як пов'язані з введенням препарату:

- Збільшення вмісту печінкових ферментів.
- Збільшення розмірів печінки, виявлене за результатами макроскопічного обстеження.
- Істотні аномалії обстежених органів тварин, які отримували препарат, при проведенні обстеження під світловим мікроскопом виявлені не були.

#### **Висновки**

Було виявлене зниження маси тіла та споживання корму тваринами, які отримували Софосбувір. Також у тварин, які отримували Софосбувір, були змінені гематологічні та біохімічні параметри.

### **ВЕЛПАТАСВІР**

#### **Миші**

Було заплановане та проведене дослідження підгострої токсичності для оцінки профілю токсичності Велпатасвіру при пероральному введенні швейцарським мишам альбіносам протягом 28 днів.

#### **Параметри дослідження**

- Клінічні обстеження / спостереження біля клітки: спостереження біля клітки та неврологічні характеристики реєстрували щоденно.
- Маса тіла / споживання корму: реєстрували дані щодо маси тіла та споживання корму.
- Клінічна біохімія: функції печінки та нирок, а також вміст глюкози / білку в крові оцінювали з використанням автоматичного аналізатора після завершення експерименту.
- Гематологічні показники: моніторинг на етапі завершення експерименту.
- Розтин / маса органів: масу важливих органів, таких, як печінка, нирки, легені, серце, селезінка, реєстрували на етапі завершення експерименту.
- Гістопатологічні показники: було проведене гістопатологічне дослідження тканин.

#### **Результати дослідження**

Введення Велпатасвіру в найбільшій концентрації (в 10 разів вищій за терапевтичну) не викликало загибель тварин.

- Самці та самиці з контрольної групи та груп введення різними дозами пережили період дозування тривалістю 28 днів.
- У самців та самиць, які отримували Велпатасвір, спостерігали слабкість, пілоерекцію та розвиток



катаракти в період дозування тривалістю 28 днів.

- У самців та самиць, які отримували Велпатасвір різними дозами, маса тіла, в порівнянні з тваринами з контрольної групи, після завершення періоду дозування тривалістю 28 днів, була меншою.
- Споживання корму тваринами, які отримували препарат різними дозами, в порівнянні з тваринами з контрольної групи, протягом періоду дозування тривалістю 28 днів, було меншим.

Наступні зміни гематологічних параметрів у самців та самиць, які отримували Велпатасвір, були класифіковані, як пов'язані з введенням препарату:

- Збільшення вмісту лейкоцитів, лімфоцитів та часу зсідання крові, незначне зниження вмісту еритроцитів, гемоглобіну та тромбоцитів.

Наступні зміни клінічних біохімічних параметрів були класифіковані, як пов'язані з введенням препарату:

- Збільшення вмісту печінкових ферментів та ГГТ.
- Збільшення маси печінки, в порівнянні з такою у тварин контрольної групи, виявлене після завершення періоду дозування.
- Істотні аномалії обстежених органів тварин, які отримували препарат, при проведенні обстеження під світловим мікроскопом виявлені не були.

#### **Висновки**

В умовах дослідження рівень відсутності спостережених ефектів при введення мишам становив 13,00 мг/кг маси тіла/доба, а рівень відсутності спостережених небажаних ефектів становив 130,00 мг/кг маси тіла/доба.

#### **Щури**

Було заплановане та проведене дослідження підгострої токсичності для оцінки профілю токсичності Велпатасвіру при пероральному введенні щурам лінії Вістар протягом 28 днів.

#### **Параметри дослідження**

- Клінічні обстеження / спостереження біля клітки: спостереження біля клітки та неврологічні характеристики реєстрували щоденно.
- Маса тіла / споживання корму: реєстрували дані щодо маси тіла та споживання корму.
- Клінічна біохімія: функції печінки та нирок, а також вміст глюкози / білку в крові оцінювали з використанням автоматичного аналізатора після завершення експерименту.
- Гематологічні показники: моніторинг на етапі завершення експерименту.
- Розтин / маса органів: масу важливих органів, таких, як печінка, нирки, легені, серце, селезінка, реєстрували на етапі завершення експерименту.
- Гістопатологічні показники: було проведене гістопатологічне дослідження тканин.

	<p><b>Результати дослідження</b></p> <p>Введення Велпатасвіру в найбільшій концентрації (в 10 разів вищій за терапевтичну) не викликало загибель тварин.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Самці та самиці з контрольної групи та груп введення різними дозами пережили період дозування тривалістю 28 днів.</li> <li>• У самців та самиць, які отримували Велпатасвір, маса тіла була меншою, в порівнянні з такою у тварин з контрольної групи.</li> <li>• У самців та самиць, які отримували Велпатасвір, спостерігали слабкість, пілоерекцію та розвиток катаракти в період дозування тривалістю 28 днів.</li> </ul> <p>Наступні зміни гематологічних параметрів у самців та самиць, які отримували Велпатасвір, були класифіковані, як пов'язані з введенням препарату:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Незначне зниження вмісту лейкоцитів та гранулоцитів та збільшення вмісту лімфоцитів.</li> </ul> <p>Наступні зміни клінічних біохімічних параметрів були класифіковані, як пов'язані з введенням препарату:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Незначне зниження вмісту білку та збільшення вмісту печінкових ферментів.</li> <li>• Збільшення маси печінки, в порівнянні з такою у тварин контрольної групи, виявлене після завершення періоду дозування.</li> <li>• Істотні аномалії обстежених органів тварин, які отримували препарат, при проведенні обстеження під світловим мікроскопом виявлені не були.</li> </ul> <p><b>Висновки</b></p> <p>Маса тіла та споживання корму тваринами з груп введення Велпатасвіру були меншими в порівнянні з показниками в контрольній групі. Гематологічні та біохімічні параметри були змінені у тварин, які отримували Велпатасвір.</p>
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_ (підпис)

\_\_\_\_\_ (П. І. Б.)



*[Handwritten signature]*

{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 випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>СОФГЕН-В</b> Софосбувір та Велпатасвір, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг/100 мг
2. Заявник	Гетеро Лабз Лімітед, Індія (Hetero Labs Limited, India).
3. Виробник	Гетеро Лабз Лімітед, Індія (Hetero Labs Limited, India).
4. Проведені дослідження:	Так. Дослідження біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на реєстрацію генеричного лікарського засобу
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності при одноразовому прийомі препарату Софосбувір та Велпатасвір, таблетки по 400 мг/100 мг, та препарату «ЕПКЛЮЗА®» (Софосбувір та Велпатасвір), таблетки по 400 мг/100 мг, здоровими дорослими волонтерами натще. Проект №: C1B000888
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Дата початку дослідження</i> Дата реєстрації першого учасника: 20 липня 20  <i>Дата завершення дослідження</i> Дата завершення участі останнього учасника: 14 вересня 20
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія



9. Кількість досліджуваних	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кількість учасників, запланованих до включення: 64</li> <li>• Кількість учасників, які приймали препарат <ul style="list-style-type: none"> <li>- Період 1: 64</li> <li>- Період 2: 62</li> <li>- Період 3: 60</li> <li>- Період 4: 59</li> </ul> </li> <li>• Кількість учасників, які вибули з дослідження: 02</li> <li>• Кількість учасників, які завершили участь в дослідженні: 62</li> <li>• Кількість учасників, дані яких були проаналізовані: 64 (Софосбувір та Велпатасвір) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Кількість учасників, дані яких були включені у фармакокінетичний та статистичний аналіз: 63 (Софосбувір та Велпатасвір).</li> </ul> </li> </ul>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Порівняння та оцінка біодоступності при пероральному прийомі препарату Софосбувір та Велпатасвір, таблетки по 400 мг/100 мг, та препарату «ЕПКЛЮЗА®» (Софосбувір та Велпатасвір), таблетки по 400 мг/100 мг, здоровими дорослими волонтерами натще.</p> <p>Моніторинг безпеки та переносимості препаратів учасниками.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Відкрите, рандомізоване, в чотири періоди, із застосуванням двох препаратів двома послідовностями, з повним повторенням умов, перехресне, збалансоване, з прийомом однією дозою дослідження біоеквівалентності.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Здорові дорослі волонтери віком від 18 до 45 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) 18,5 0 30,0 (маса тіла в кг / зріст в метрах<sup>2</sup>), включно, яких вважали здоровими на підставі лікарського обстеження (клінічного обстеження) та результатів клінічних лабораторних аналізів, проведених до включення в дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><u>Назва:</u> СОФОСБУВІР та ВЕЛПАТАСВІР, таблетки по 400 мг/100 мг</p> <p><u>Доза:</u> 1 × 400 мг/100 мг</p> <p><u>Спосіб застосування:</u> пероральний</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><u>Назва:</u> Епклюза® (Софосбувір та Велпатасвір), таблетки по 400 мг/100 мг</p> <p><u>Доза:</u> 1 × 400 мг/100 мг</p> <p><u>Спосіб застосування:</u> пероральний</p>
15. Супутня терапія	<p>Застосування супутніх лікарських препаратів в період перебування в дослідницькому центрі та участі в дослідженні в цілому, за винятком призначених головним дослідником та дослідниками, було заборонено.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Первинні фармакокінетичні параметри: <math>C_{max}</math> та <math>AUC_t</math> (Софосбувір та Велпатасвір)</li> <li>- Вторинні фармакокінетичні параметри: <math>AUC_i</math>, <math>AUC_{\%Extrap\_obs}</math>, <math>T_{max}</math>, <math>K_{el}</math> та <math>t_{1/2}</math> (Софосбувір та Велпатасвір)</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>При проведенні дослідження оцінюваними параметрами безпеки були анамнез, попередній прийом лікарських засобів та родинний анамнез, головні показники життєдіяльності організму та самопочуття, результати</p>



	<p>лікарського обстеження (клінічного обстеження), результат рентгенографії грудної клітки (проведеної в період попередніх шістьох місяців), результати ЕКГ обстеження та клінічних лабораторних аналізів для оцінки безпеки (клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, аналіз сечі, імунологічні перевірки та тест на антитіла до ВГС) до початку участі в дослідженні.</p> <p>Оцінка самопочуття: учасників просили повідомляти про будь-які НЯ в період участі в дослідженні.</p>																		
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><b>Критерії оцінки:</b>  <b>Значення AUC<sub>t</sub>:</b>          Значення 90% довірчого інтервалу відносних середніх значень (аналіз методом найменших квадратів) логарифмічно трансформованих показників AUC<sub>t</sub> при прийомі досліджуваного препарату та препарату порівняння повинно було становити 80,00% - 125,00%, при прийомі Софосбувіру та Велпатасвіру для підтвердження біоеквівалентності.</p> <p><b>Значення C<sub>max</sub>:</b>          Якщо індивідуальні значення коефіцієнту варіації (КВ) при прийомі препарату порівняння перевищували 30% для C<sub>max</sub>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Співвідношення геометричних середніх (СГС) значень логарифмічно трансформованих показників C<sub>max</sub> при прийомі досліджуваного препарату та препарату порівняння повинно було становити 80,00% - 125,00%.</li> <li>2) Ширший критерій прийнятності застосовувався при високій варіабельності індивідуальних показників, згідно з методом, описаним в Настанові з оцінки біоеквівалентності.</li> </ol> <p>В таблиці нижче підсумовані дані щодо варіабельності з різними границями прийнятності, визначені за вказаною методологією.</p> <table border="1" data-bbox="475 1124 1401 1339"> <thead> <tr> <th>Індивідуальний КВ (%)*</th> <th>Нижня границя</th> <th>Верхня границя</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30</td> <td>80,00</td> <td>125,00</td> </tr> <tr> <td>35</td> <td>77,23</td> <td>129,48</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>74,62</td> <td>134,02</td> </tr> <tr> <td>45</td> <td>72,15</td> <td>138,59</td> </tr> <tr> <td>≥50</td> <td>69,84</td> <td>143,19</td> </tr> </tbody> </table> <p>* <math>CV(\%) = 100 \sqrt{e^{S_2WR} - 1}</math></p>	Індивідуальний КВ (%)*	Нижня границя	Верхня границя	30	80,00	125,00	35	77,23	129,48	40	74,62	134,02	45	72,15	138,59	≥50	69,84	143,19
Індивідуальний КВ (%)*	Нижня границя	Верхня границя																	
30	80,00	125,00																	
35	77,23	129,48																	
40	74,62	134,02																	
45	72,15	138,59																	
≥50	69,84	143,19																	
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середні демографічні характеристики, зі стандартним відхиленням, усіх учасників, які отримували препарати та завершили участь в дослідженні:</p> <table border="1" data-bbox="475 1496 1471 1832"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри (одиниці)</th> <th colspan="2">Середні ± СВ</th> </tr> <tr> <th>Учасники, що приймали препарати (чоловіки) (N = 64)</th> <th>Учасники, що завершили участь (чоловіки) (N = 62)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (років)</td> <td>33 (±6)</td> <td>32 (±6)</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>64,5 (±10,8)</td> <td>64,5 (±11,0)</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>166,3 (±5,2)</td> <td>166,4 (±5,2)</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</td> <td>23,3 (±3,3)</td> <td>23,2 (±3,4)</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри (одиниці)	Середні ± СВ		Учасники, що приймали препарати (чоловіки) (N = 64)	Учасники, що завершили участь (чоловіки) (N = 62)	Вік (років)	33 (±6)	32 (±6)	Маса тіла (кг)	64,5 (±10,8)	64,5 (±11,0)	Зріст (см)	166,3 (±5,2)	166,4 (±5,2)	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	23,3 (±3,3)	23,2 (±3,4)	
Параметри (одиниці)	Середні ± СВ																		
	Учасники, що приймали препарати (чоловіки) (N = 64)	Учасники, що завершили участь (чоловіки) (N = 62)																	
Вік (років)	33 (±6)	32 (±6)																	
Маса тіла (кг)	64,5 (±10,8)	64,5 (±11,0)																	
Зріст (см)	166,3 (±5,2)	166,4 (±5,2)																	
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	23,3 (±3,3)	23,2 (±3,4)																	



20. Результати ефективності

**Таблиця 1: резюме фармакокінетичних даних при прийомі Софосбувіру (n = 63)\*\***

Параметр	Досліджуваний препарат: Софосбувір та Велпатасвір, таблетки по 400 мг / 100 мг		Препарат порівняння: Епклюза® (Софосбувір та Велпатасвір) таблетки по 400 мг / 100 мг	
	N	Арифметичне середнє ± СВ (КВ%)	N	Арифметичне середнє ± СВ (КВ%)
C <sub>max</sub> (нг/мл)	122	1590,046 ± 640,941 (40,310)	121	1474,344 ± 566,758 (38,441)
AUC <sub>t</sub> (год.*нг/мл)	122	1825,190 ± 752,767 (41,243)	121	1752,301 ± 674,905 (38,515)
AUC <sub>i</sub> (год.*нг/мл)	122	1846,139 ± 751,684 (40,717)	120 <sup>#</sup>	1779,793 ± 673,821 (37,860)
AUC_%Extrap_obs	122	1,451 ± 1,490 (102,692)	120 <sup>#</sup>	1,301 ± 0,690 (53,057)
Kel (л/год.)	122	1,433 ± 0,242 (16,922)	120 <sup>#</sup>	1,485 ± 0,270 (18,208)
tHalf (год.)	122	0,502 ± 0,120 (23,933)	120 <sup>#</sup>	0,483 ± 0,094 (19,479)
Tmax (год.) <sup>^</sup>	122	0,500 (0,250 - 4,000)	121	0,750 (0,500 - 3,000)

(<sup>^</sup>) Значення Tmax наведено, як медіана (діапазон)

**Таблиця 3: геометричні середні при прийомі досліджуваного препарату та препарату порівняння, співвідношення, 90% довірчі інтервали, критерії прийнятності та результати оцінки БЕ, за логарифмічно трансформованими даними для Софосбувіру (n = 63)\*\***

Фармакокінетичний параметр	Геометричні середні				Співвідношення %
	N	Досліджуваний	N	Препарат порівняння	
C <sub>max</sub> (нг/мл)	122	1462,202	121	1363,693	107,22
AUC <sub>t</sub> (год.*нг/мл)	122	1666,705	121	1607,577	103,68
Фармакокінетичний параметр	90% довірчий інтервал		Критерії прийнятності		Результат оцінки БЕ
C <sub>max</sub> (нг/мл)	(100,05%;114,91%)		80,00% - 125,00%		Біоеквівалентні
AUC <sub>t</sub> (год.*нг/мл)	(98,00%;109,69%)		80,00% - 125,00%		

**Таблиця 4: резюме фармакокінетичних даних при прийомі Велпатасвір (n = 63)\*\***

Параметр	Досліджуваний препарат: Софосбувір та Велпатасвір, таблетки по 400 мг / 100 мг		Препарат порівняння: Епклюза® (Софосбувір та Велпатасвір) таблетки по 400 мг / 100 мг	
	N	Арифметичне середнє ± СВ (КВ%)	N	Арифметичне середнє ± СВ (КВ%)
C <sub>max</sub> (нг/мл)	122	378,460 ± 150,284 (39,709)	121	346,758 ± 149,976 (43,251)



AUC <sub>t</sub> (год.*нг/мл)	122	3037,336 ± 1503,678 (49,506)	121	2805,436 ± 1473,446 (52,521)
AUC <sub>i</sub> (год.*нг/мл)	122	3308,577 ± 1510,773 (45,662)	121	3087,356 ± 1484,561 (48,085)
AUC_%Extrap_obs	122	9,979 ± 5,423 (54,339)	121	10,962 ± 5,807 (52,974)
Kel (л/год.)	122	0,069 ± 0,017 (24,509)	121	0,074 ± 0,035 (47,374)
tHalf (год.)	122	10,630 ± 2,350 (22,108)	121	10,460 ± 2,867 (27,409)
Tmax (год.) <sup>^</sup>	122	3,000 (1,500 - 5,000)	121	2,500 (2,000 - 5,500)
(^) Значення Tmax наведено, як медіана (діапазон)				


**Таблиця 6: геометричні середні при прийомі досліджуваного препарату та препарату порівняння, співвідношення, 90% довірчі інтервали, критерії прийнятності та результати оцінки БЕ, за логарифмічно трансформованими даними для Велпатасвіру (n = 63)\*\***

Фармакокінетичний параметр	Геометричні середні				Співвідношення %
	N	Досліджуванний	N	Препарат порівняння	
C <sub>max</sub> (нг/мл)	122	341,112	121	306,990	111,12
AUC <sub>t</sub> (год.*нг/мл)	122	2638,502	121	2350,113	112,27
Фармакокінетичний параметр	90% довірчий інтервал		Критерії прийнятності		Результат оцінки БЕ
C <sub>max</sub> (нг/мл)	(102,96%;119,92%)		80,00% - 125,00%		Біоеквівалентні
AUC <sub>t</sub> (год.*нг/мл)	(102,60%;122,86%)		80,00% - 125,00%		

21. Результати безпеки  
Повідомлення про серйозні небажані явища в дослідженні були відсутні. В цілому, про три небажаних явища повідомили три часники за весь період участі в дослідженні. Два НЯ були низького ступеня тяжкості, одне НЯ було високого ступеня тяжкості.

22. Висновок (заключення)  
На підставі отриманих даних препарат Софосбувір та Велпатасвір, таблетки по 400 мг/100 мг, виробництва компанії Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), та препарат Епклюза® (Софосбувір та Велпатасвір), таблетки по 400 мг/100 мг, Власник реєстраційного посвідчення: Гілеад сайенсиз Інтернешнл Лтд. (Gilead sciences International Ltd.), визнані біоеквівалентними при прийомі натще.  
В цілому, Софосбувір та Велпатасвір, таблетки по 400 мг/100 мг, добре переносився при одноразовому пероральному прийомі (1 x 400 мг/100 мг) натще обох препаратів, досліджуваного та препарату порівняння.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)  
  
(П. І. Б.)



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