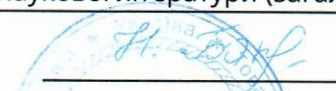



**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	<b>Агіппа</b> лікарська форма та дозування: капсули тверді, 75 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input type="checkbox"/> ні <input checked="" type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати Згідно вимог міжнародних керівництв та українського законодавства до даного типу лікарського засобу (генеричний) результати власних доклінічних досліджень не вимагаються та представлені відповідними даними опублікованої наукової літератури (загальнодоступна інформація).
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
2) вторинна фармакодинаміка	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3) фармакологія безпеки	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4) фармакодинамічні взаємодії	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
2) всмоктування	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3) розподіл	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4) метаболізм	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
5) виведення	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства

7) інші фармакокінетичні дослідження	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
2) токсичність у разі повторних введень	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3) генотоксичність: in vitro	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4) канцерогенність:	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
довгострокові дослідження	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
додаткові дослідження	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
ембріотоксичність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
пренатальна і постнатальна токсичність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
6) місцева переносимість	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства

7) додаткові дослідження токсичності:	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
антигенність (утворення антитіл)	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
імунотоксичність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
дослідження механізмів дії	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
лікарська залежність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
токсичність метаболітів	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
токсичність домішок	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
інше	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Згідно вимог міжнародних керівництв та українського законодавства до даного типу лікарського засобу (генеричний) результати власних доклінічних досліджень не вимагаються та представлені відповідними даними опублікованої наукової літератури (загальнодоступна інформація).
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <u>Бондар Н.М.</u> <u>Менеджер з регуляторних проектів ТОВ «Тева Україна»</u>
	 <u>Кухарська О.С.</u> <u>Керівник регуляторного відділу ТОВ «Тева Україна»</u>
Дата: 26 січня 2022р.	

### Звіт про клінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>Агріппа</b> лікарська форма та дозування: капсули тверді, 75 мг (назва в дослідженнях біоеквівалентності: озельтамівір 75 мг капсули)
2. Заявник	ТОВ «Тева Україна»
3. Виробник	Балканфарма-Дупниця АТ (Balkanpharma-Dupnitsa AD)  вул. Самоковське шосе 3, Дупниця, 2600, Болгарія (3 Samokovsko Shosse Street, Dupnitsa, 2600, Bulgaria) (Виробництво за повним циклом)
4. Проведені дослідження:	X так <input type="checkbox"/> ні Якщо ні, чому Дослідження 2603/11
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рандомізоване відкрите, з двома введеннями препарату, чотирма періодами, двома послідовностями, одноразовою дозою, перехресне, повністю повторне дослідження біоеквівалентності Озельтамівіра капсул твердих, 75 мг до Таміфлю® (озельтамівір), капсул твердих, 75 мг компанії Рош Реджістрейшн Лімітед( Велика Британія) для здорових дорослих суб'єктів в умовах натщесерце.</li> <li>• 2603/11</li> </ul>
6. Фаза клінічного дослідження	Фаза I (біоеквівалентність)
7. Період клінічного випробування	з <b>17 серпня 2012 року</b> по <b>28 вересня 2012 року</b>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	конфіденційна інформація
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження є оцінка порівняльної біодоступності капсул твердих Озельтамівір 75 мг та Таміфлю® (озельтамівір), капсул твердих, 75 мг від Рош Реджістрейшн Лімітед( Велика Британія) у здорових суб'єктів обох статей в умовах прийому натщесерце.

	Безпеку цих лікарських форм також оцінювали на основі клінічних і лабораторних обстежень на початку та наприкінці дослідження із реєстрацією побічних явищ та/або побічних реакцій на лікарський засіб.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване відкрите, з двома введеннями препарату, чотирма періодами, двома послідовностями, одноразовою дозою, перехресне, повністю повторне дослідження біоеквівалентності Озельтамівіра капсул твердих, 75 мг до Таміфлю® (озельтамівір), капсул твердих, 75 мг компанії Рош Реджістрейшн Лімітед( Велика Британія) для здорових дорослих суб'єктів в умовах натщесерце.
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі суб'єкти обох статей, віком 18-45 років (включно) із індексом маси тіла (ІМТ) 18,5 - 30 кг/м <sup>2</sup> (включно), без ознак основного захворювання або клінічно значущих аномальних лабораторних значень при скринінгу, які дали добровільну згоду на участь у цьому дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Назва: Озельтамівір, капсули тверді</li> <li>• Спосіб введення: перорально натще</li> <li>• Дозування: 75 мг</li> </ul>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Назва: Таміфлю®, капсули тверді</li> <li>• Спосіб введення: перорально натще</li> <li>• Дозування: 75 мг</li> </ul>
15. Супутня терапія	Протягом дослідження була застосована одноразово одна таблетка парацетамолу 650 мг трьома суб'єктами. Протягом дослідження жодних інших супутніх ліків не призначали.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>90% довірчі інтервали для співвідношення досліджуваний/референтний лікарський засіб, виходячи з дисперсійного аналізу (ANOVA) log-перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{(0-t)}</math> повинні становити щонайменше 80,00 % і не більше 125,00 %.</p> <p>Критерій біоеквівалентності для <math>C_{max}</math> Озельтамівіру застосовується залежно від відміченої референтної міжсуб'єктної варіабельності (ISCV) для параметра <math>C_{max}</math> у даному дослідженні.</p> <p>i) Якщо відмічена ISCV (%) для <math>C_{max}</math> Озельтамівіру менша або дорівнює ( ) 30%, тоді застосовуваний 90% довірчий інтервал для відношення досліджуваний і референтний лікарські засоби (Т/Р) (різниця найменших середньоквадратичних значень) аналізу ANOVA для log-перетворених даних має бути у проміжку 80,00% -125,00%.</p> <p>ii) Якщо відмічена ISCV (%) для <math>C_{max}</math> Озельтамівіру вище за (&gt;) 30% і менше за(&lt;) 50%, тоді</p> <p style="margin-left: 40px;">а. Застосовуваний 90% довірчий інтервал для відношення досліджуваний і референтний лікарські засоби (Т/Р) (різниця найменших середньоквадратичних значень) аналізу ANOVA для log-перетворених даних має бути в межах 90% довірчого інтервалу, визначеного за підходом</p>

	<p>масштабованої середньої біоеквівалентності (SABE), обчисленої за формулою <math>[U, L] = \exp [\pm k \cdot S_{WR}]</math></p> <p>Де, <math>k = 0,760</math> і <math>S_{WR}</math> це внутрішньосуб'єктне стандартне відхилення логарифмічно перетворених величин <math>C_{max}</math> референтного лікарського засобу.</p> <p>b. Співвідношення середнього геометричного (GMR %) для досліджуваного і референтного лікарських засобів має бути у діапазоні 80,00%-125,00%.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали шляхом оцінки побічних явищ, фізичного обстеження (в тому числі життєво важливі показники) та стандартних лабораторних досліджень.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичні аналізи проводяться з використанням стандартних некомпартментних методів програмного забезпечення Phoenix® WinNonlin (версії 6.3 або вище).</p> <p>Статистичні аналізи проводяться з використанням програмного забезпечення SAS® (SAS® Institute Inc., США), (версії 9.2 або вище). Розраховуються співвідношення та 90 % довірчі інтервали для відносних середніх log-перетворених фармакокінетичних параметрів AUC0-t, AUC0-6, AUC0-inf і <math>C_{max}</math> досліджуваного та референтного лікарських засобів.</p> <p>Непараметричний аналіз <math>T_{max}</math> проводиться на неперетворених даних для озельтамівіру з використанням знакового рангового критерію Уїлкоксона.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Стать: чоловіки</p> <p>Вік: 21-40 років</p> <p>Раса: південноазіатська</p> <p>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>): 18,5 - 28,1</p>
20. Результати ефективності	<p>Основні фармакокінетичні параметри відповідають критеріям біоеквівалентності.</p>
21. Результати безпеки	<p>У цьому дослідженні не було тяжких побічних реакцій.</p> <p>У дослідженні було зафіксовано 04 побічні реакції. При цьому 01 побічна реакція була оцінена, як пов'язана з досліджуваним препаратом, 02 побічні реакції було визнано пов'язаними із референтним препаратом і 01 побічну реакцію (підвищення гемоглобіну у суб'єкта ном.15) не можна було приписати ані досліджуваному, ані референтному препаратам. Всі побічні реакції були помірними за вираженістю, окрім однієї ПР, яка була слабкою, і була повністю усунена без наслідків для пацієнта.</p> <p>На основі перегляду клінічних та лабораторних даних безпеки, як досліджуваний, так і референтний лікарський засіб було визнано безпечними і такими, що добре переносяться.</p>

22. Висновок (заключення)	На підставі отриманих результатів препарати Озельтамівір капсули тверді, 75 мг (поданий на реєстрацію в Україні від заявника ТОВ «Тева Україна» під торговою назвою Агріппа; лікарська форма та дозування: капсули тверді, 75 мг) та Таміфлю® (озельтамівір) капсули тверді, 75 мг є біоеквівалентними.
---------------------------	---

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p style="text-align: center;">_____ Бондар Н.М. Менеджер з регуляторних проектів ТОВ «Тева Україна»</p>
	<p style="text-align: center;">_____ Кухарська О.С. Керівник регуляторного відділу ТОВ «Тева Україна»</p> <p><u>Дата:</u> 26 січня 2022 р.</p>