

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):	ДАЛТРАКС Abacavir / Dolutegravir / Lamivudine таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг/50 мг/300 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 <input type="checkbox"/> Дослідження токсичності у разі повторних введень	
1) токсичність у разі одноразового введення	–
2) токсичність у разі повторних введень	<u>Dolutegravir</u> <i>Muuu</i> Дослідження токсичності долутегравіру натрію при пероральному застосуванні протягом 28 днів у мишей (Swiss Albino). <i>Щури</i> Дослідження токсичності долутегравіру натрію при пероральному прийомі протягом 28 днів на щурах (Wistar). <u>Lamivudine</u> <i>Muuu</i> Дослідження субхронічної пероральної токсичності (28 днів) ламівудину на мишах (Swiss Albino).

	<i>Щури</i> Дослідження субхронічної пероральної токсичності (28 днів) ламівудину на щурах (Sprague Dawley).
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	<u><i>Dolutegravir</i></u> <i>Mmwi</i> Три групи мишей, що включають шість самців та шість самок у групі, отримували перорально долутегравір натрію у дозах 6,5, 32,5 та 65,0 мг/кг м.т. протягом 28 днів поспіль. Паралельна контрольна група, що включає таку кількість тварин, також підтримувалася в дослідженні. За мишами спостерігали індивідуально щодо видимих клінічних ознак реакції на лікування двічі на день протягом усього періоду дослідження. Індивідуальну масу тіла та споживання корму контролювали щотижня. Гематологічні та біохімічні аналізи крові та сечі були виконані у всіх тварин наприкінці періоду лікування. Всіх мишей, що вижили, умертвляли і піддавали грубому патологічному дослідженню в кінці періоду лікування. Органи були взяті з контрольної та різних оброблених груп. Гістопатологічне дослідження було виконано для органів, взятих у тварин високої дози та контрольної групи. Для всіх мишей реєстрували абсолютну масу

органів і розраховували відносну масу органів, а саме: серця, печінки, мозку, нирок, надниркових залоз, яєчка/яєчників, придатка яєчка/матки, тимуса та селезінки.

Тварини, яким вводили дозу об'єкта, що досліджується, не виявляли будь-яких специфічних клінічних ознак, пов'язаних з лікуванням, у всіх оброблених групах. Не спостерігалось значних змін у середній щотижневій масі тіла та споживанні їжі в жодної з тварин обробленої групи порівняно з контрольною групою як у самців, так і у самок.

Не спостерігалось значної зміни біохімічних параметрів у тварин із групи, яка отримувала лікування, порівняно з тваринами з контрольної групи будь-якої статі. Гематологічний аналіз та аналіз сечі не виявили будь-яких пов'язаних з лікуванням змін будь-яких параметрів при різних рівнях доз, вивчених як у чоловіків, так і у жінок.

Макропатологічне обстеження тварин не виявило жодних ефектів, пов'язаних з лікуванням, у жодної статі за будь-яких випробуваних доз. Абсолютна та відносна маса органів не виявила будь-яких значних відмінностей у тварин з оброблених груп порівняно з тваринами контрольної групи будь-якої статі. Тварини із групи високих доз не показали жодних гістопатологічних змін порівняно з відповідними контролами. У мишей при пероральному введенні долутегравіру натрію в дозах 6,5, 32,5 і 65,0 мг/кг маси тіла протягом 28 днів поспіль в умовах експерименту не було зафіксовано токсичності, пов'язаної з досліджуваним елементом.

Щури

Трьом групам щурів, що склалися з 6 самців і 6 самок у кожній групі, вводили перорально долутегравір натрію в дозах 4,5, 22,5 і 45,0 мг/кг маси тіла протягом 28 днів поспіль. У дослідженні також підтримували паралельну контрольну групу, яка включала таку ж кількість тварин.

Щурів окремо спостерігали за видимими клінічними ознаками реакції на лікування двічі на день протягом усього періоду дослідження. Щотижня контролювали індивідуальну масу тіла та споживання корму. Наприкінці періоду лікування всім тваринам проводили біохімічні та гематологічні аналізи зразків крові та сечі. Усіх щурів, що вижили, умертвляли та піддавали грубому патолого-анатомічному дослідженню в кінці періоду лікування. Органи були відібрані з контрольної та різних груп, які отримували лікування.

Гістопатологічне дослідження проводили для органів, відібраних у тварин з високою дозою та контрольної групи. Для всіх щурів реєстрували абсолютну масу органів і розраховували відносну масу органів, а саме: серце, печінка, мозок, нирки,

наднирники, яєчка/яєчник, епіклідиміс/матка, тимус і селезінка.

Тварини, які отримували дозування, не виявляли жодних специфічних клінічних ознак, пов'язаних із лікуванням, у всіх групах, які отримували лікування. Не спостерігалось значних змін у середній тижневій масі тіла та споживанні їжі у жодної з тварин групи, які отримували лікування, порівняно з контрольною групою як у самців, так і у самок.

Не спостерігалось значних змін біохімічних показників у тварин груп, які отримували лікування, порівняно з тваринами контрольної групи будь-якої статі. Гематологічні аналізи та аналізи сечі не виявили жодних пов'язаних із лікуванням змін жодного з параметрів при різних рівнях доз, які досліджували як у тварин чоловічої статі, так і жіночої.

Загальний патологоанатомічний огляд тварин не виявив жодних ефектів, пов'язаних з лікуванням, як у самців, так і у самок у жодній із випробуваних доз. Абсолютна та відносна маси органів не виявили істотної різниці між тваринами обробленої групи порівняно з тваринами контрольної групи будь-якої статі. Тварини групи високої дози не виявили жодних гістопатологічних змін у порівнянні з відповідними контролями. У щурів при пероральному введенні долутегравіру натрію в дозах 4,5, 22,5 і 45,0 мг/кг маси тіла протягом 28 днів поспіль в умовах експерименту не було зафіксовано токсичності, пов'язаної з досліджуваним елементом.

Lamivudine

Миші

Дослідження субхронічної внутрішньовенної токсичності було розроблено та проведено для визначення профілю токсичності ламівудину при щоденному внутрішньовенному введенні протягом 28 днів мишам.

Ламівудин, розчинений у фізіологічному розчині, вводили мишам внутрішньовенно в дозах від 0 мг/кг до 6 мг/кг, тобто 0 мг/кг, 1,5 мг/кг, 3 мг/кг та 6 мг/кг.

Характерними ознаками дослідження були наступні:

1) Усі чоловічі та жіночі тварини з контрольної та різних груп лікування вижили протягом періоду дослідження 28 днів.

2) Тварини, які отримували дози 3 мг/кг і 6 мг/кг, виявляли сонливість і атаксію. Тварини, які отримували дозу 1,5 мг/кг, не мали ознак інтоксикації протягом 28 днів.

3) Було виявлено, що збільшення маси тіла самців з контрольної та різних дозових груп було порівнянним протягом періоду дослідження 28 днів. Зменшення збільшення маси тіла на 16,99% і 17,15%

спостерігалось у самок, які отримували дозу 3 мг/кг і 6 мг/кг протягом періоду дослідження 28 днів.

4) Споживання їжі контрольними та обробленими тваринами чоловічої та жіночої статі було порівнянним протягом 28 днів дослідження.

5) Біохімічний аналіз показав статистично значуще підвищення рівня лужної фосфатази в сироватці крові у самок з групи дозування 6 мг/кг.

6) Гематологічний аналіз не виявив відхилень, пов'язаних із лікуванням.

7) Аналіз сечі не виявив відхилень, пов'язаних із лікуванням.

8) Дані про масу органів у самців і самок тварин не виявили відхилень, пов'язаних із лікуванням.

9) Загальний патологоанатомічний огляд не виявив жодних відхилень, пов'язаних із лікуванням.

10) Гістопатологічне дослідження не виявило істотних змін, пов'язаних із лікуванням.

На основі цих висновків виявлено, що рівень неспостережуваного ефекту (NOEL) ламівудину, наданого Гетеро Лабз Лімітед, при внутрішньовенному введенні мишам протягом 28 днів становить 1,5 мг/кг у самців та самок.

Щури

Дослідження субхронічної пероральної токсичності було розроблено та проведено для визначення профілю токсичності ламівудину при щоденному введенні протягом 28 днів щурам.

Ламівудин, розчинений у воді, вводили щурам перорально в дозах від 0 мг/кг до 50 мг/кг, тобто 0 мг/кг, 5 мг/кг, 15 мг/кг і 50 мг/кг.

Характерними ознаками дослідження були наступні:

1) Усі тварини чоловічої та жіночої статі з різних груп лікування та контрольної групи вижили протягом періоду дослідження 28 днів.

2) У тварин, які отримували дози 15 мг/кг та 50 мг/кг, спостерігалися діарея, сонливість та атаксія. Полісечовину спостерігали в однієї самки тварини, яка отримувала дозу 50 мг/кг. Тварини, які отримували дозу 5 мг/кг, не виявляли жодних ознак інтоксикації протягом 28 днів дослідження.

3) Тварини чоловічої та жіночої статі з контролю та ті, які отримували різні рівні доз, показали нормальне збільшення маси тіла протягом періоду дослідження протягом 28 днів.

4) Споживання їжі контрольними та обробленими тваринами було порівнянним протягом 28 днів дослідження.

5) Біохімічні дослідження не виявили відхилень, пов'язаних із лікуванням.

6) Гематологічний аналіз не виявив відхилень, пов'язаних із лікуванням.

7) Аналіз сечі не виявив відхилень, пов'язаних із лікуванням.

	<p>8) Дані про масу органів у самців і самок тварин не виявили відхилень, пов'язаних із лікуванням.</p> <p>9) Загальний патологоанатомічний огляд не виявив жодних відхилень, пов'язаних із лікуванням.</p> <p>10) Гістопатологічне дослідження не виявило істотних змін, пов'язаних із лікуванням.</p> <p>Виходячи з цих висновків, рівень неспостережуваного ефекту (NOEL) ламівудину, наданого Гетеро Лабз Лімітед, при пероральному введенні щурам протягом 28 днів становить 5 мг/кг маси тіла.</p>
--	--

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



Сайлеп Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

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

24.01.2023

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)	ДАЛТРАКС Abacavir / Dolutegravir / Lamivudine таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг/50 мг/300 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	Дослідження біоеквівалентності перорального прийому одноразової дози таблеток Абакавір/Долутеґравір/Ламівудин 600 мг/50 мг/300 мг і таблеток «TRIUMEQ®» (Абакавір/Долутеґравір/Ламівудин) 600 мг/50 мг/300 мг у здорових дорослих людей в умовах натще. Project No. BA18531456
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I – дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	період I: 24.10.2018 – 27.10.2018 період II: 31.10.2018 – 03.11.2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 52 фактична: 52 (період I); 48 (період II)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти та оцінити біодоступність таблеток Абакавір/Долутеґравір/ Ламівудин 600 мг/50 мг/300 мг при пероральному прийомі з таблетками «TRIUMEQ®» (Абакавір/Долутеґравір/ Ламівудин) 600 мг/50 мг/300 мг у здорових дорослих людей в умовах натще. Контролювати безпеку піддослідних.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, збалансоване, двохетапне, двохперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності з одноразовим застосуванням.
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі люди-добровольці віком від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 кг/м ² (включно), які були визнані здоровими на основі попереднього огляду та клінічних лабораторних досліджень.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Абакавір/Долутеґравір/Ламівудин, таблетки по 600 мг/50 мг/300 мг; перорально																		
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ТРИУМЕК® (Абакавір/Долутеґравір/Ламівудин таблетки по 600 мг/50 мг/300 мг); перорально																		
15. Супутня терапія	Суб'єкти не приймали жодних призначених препаратів (включаючи інтерферон альфа, рибавірин) протягом 14 днів до дозування та протягом усього дослідження, а також будь-які безрецептурні препарати, вітамінні та рослинні ппрепарати тощо протягом 07 днів до дозування та протягом усього дослідження.																		
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні параметри, розраховані за допомогою професійного програмного забезпечення WinNonlin® та статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів: – Первинні фармакокінетичні параметри: C_{max} , AUC_t і AUC_i (абакавір, долутеґравір і ламівудин); – Вторинні фармакокінетичні параметри: $AUC_{\%Extrap_obs}$, T_{max} , K_{el} і $t_{1/2}$ (абакавір, долутеґравір і ламівудин).																		
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінку безпеки проводили шляхом проведення медичного огляду, запису життєво важливих показників, лабораторних оцінок та ЕКГ.																		
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз проводили за допомогою професійного програмного забезпечення WinNonlin®, статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів проводили за допомогою статистичного програмного забезпечення SAS®. Для встановлення біоеквівалентності 90% довірчий інтервал відносного середнього (середнього геометричного) досліджуваного препарату та референтного препарату для ln-трансформованих C_{max} , AUC_t та AUC_i мав бути в межах від 80,00% до 125,00% для абакавіру, долутеґравіру та ламівудину.																		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середні демографічні дані, включаючи стандартні відхилення, для всіх суб'єктів, дозованих та завершених: <table border="1" data-bbox="691 1402 1482 1693"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр (одиниці)</th> <th colspan="2">Середнє ± SD</th> </tr> <tr> <th>Дозовані суб'єкти (чол.) (N=52)</th> <th>Завершені суб'єкти (чол.) (N=47)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>32 (±7)</td> <td>32 (±7)</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>62.3 (± 7.9)</td> <td>62.2 (± 7.9)</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>166.8 (± 6.2)</td> <td>166.8 (± 6.2)</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м2)</td> <td>22.3 (± 2.0)</td> <td>22.3 (± 2.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Дослідження проводилося на азіатських суб'єктах.</p>		Параметр (одиниці)	Середнє ± SD		Дозовані суб'єкти (чол.) (N=52)	Завершені суб'єкти (чол.) (N=47)	Вік (роки)	32 (±7)	32 (±7)	Маса тіла (кг)	62.3 (± 7.9)	62.2 (± 7.9)	Зріст (см)	166.8 (± 6.2)	166.8 (± 6.2)	ІМТ (кг/м2)	22.3 (± 2.0)	22.3 (± 2.0)
Параметр (одиниці)	Середнє ± SD																		
	Дозовані суб'єкти (чол.) (N=52)	Завершені суб'єкти (чол.) (N=47)																	
Вік (роки)	32 (±7)	32 (±7)																	
Маса тіла (кг)	62.3 (± 7.9)	62.2 (± 7.9)																	
Зріст (см)	166.8 (± 6.2)	166.8 (± 6.2)																	
ІМТ (кг/м2)	22.3 (± 2.0)	22.3 (± 2.0)																	
20. Результати ефективності	Таблиця 1: Зведені фармакокінетичні дані для <u>абакавіру</u> (n=47); доза: 1 × 600 мг/50 мг/300 мг <table border="1" data-bbox="651 1827 1482 2074"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th>Досліджуваний препарат (Абакавір/Долутеґравір/Ламівудин) (n=47)</th> <th>Референтний препарат (ТРИУМЕК®) (n=47)</th> </tr> <tr> <th>Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коєф. варіації (%))</th> <th>Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коєф. варіації (%))</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>		Параметри	Досліджуваний препарат (Абакавір/Долутеґравір/Ламівудин) (n=47)	Референтний препарат (ТРИУМЕК®) (n=47)	Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коєф. варіації (%))	Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коєф. варіації (%))	1	2	3									
Параметри	Досліджуваний препарат (Абакавір/Долутеґравір/Ламівудин) (n=47)	Референтний препарат (ТРИУМЕК®) (n=47)																	
	Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коєф. варіації (%))	Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коєф. варіації (%))																	
1	2	3																	

1	2	3
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	5.870 \pm 1.391 (23.698)	5.825 \pm 1.096 (18.813)
AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	17.045 \pm 5.197 (30.489)	17.045 \pm 5.197 (30.489)
AUC_i ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	17.366 \pm 5.334 (30.713)	17.497 \pm 4.506 (25.756)
$AUC_{\%Extrap_obs}$	1.962 \pm 1.168 (59.548)	1.938 \pm 0.553 (28.556)
K_{el} (1/hr)	0.497 \pm 0.103 (20.686)	0.506 \pm 0.071 (14.087)
$T_{1/2}$ (hr)	1.457 \pm 0.322 (22.121)	1.402 \pm 0.237 (16.885)
T_{max} (hr)*	1.250 (0.333 - 4.500)	1.500 (0.667 - 2.667)

(*) T_{max} представлено як медіана (діапазон)

Таблиця 2: Середнє геометричне значення для досліджуваного та референтного препаратів, співвідношення, 90% довірчі інтервали, критерії прийнятності та результат ВЕ на основі ln-перетворених даних для абакавіру (n=47)

Фармакокінетичний параметр	Середнє геометричне (N=47)		Співвідношення (%)
	Дослідж.	Референтн.	
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	5.633	5.738	98.16
AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	16.166	16.753	96.50
AUC_i ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	16.485	17.082	96.51
Фармакокінетичний параметр	90% Довірчі інтервали	Критерії прийнятності	Висновок БЕ
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	(88.75%; 108.57%)	80.00% - 125.00%	Біоеквівалентний
AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	(87.86%; 105.99%)	80.00% - 125.00%	
AUC_i ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	(88.10%; 105.71%)	80.00% - 125.00%	

Таблиця 3: Зведені фармакокінетичні дані для долутегравіру (n=47); доза: 1 \times 600 мг/50 мг/300 мг

Параметри	Досліджуваний препарат (Абакавір/Долутегравір/Ламівудин) (n=47)	Референтний препарат (ТРИУМЕК®) (n=47)
	Середнє арифметичне \pm стандартне відхилення (коеф. варіації (%))	Середнє арифметичне \pm стандартне відхилення (коеф. варіації (%))
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	2884.511 \pm 628.066 (21.774)	2930.170 \pm 685.487 (23.394)
AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	47769.772 \pm 12755.607(26.702)	49328.819 \pm 16303.381 (33.050)
AUC_i ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	50046.509 \pm 14116.369 (28.207)	51787.992 \pm 18165.070 (35.076)
$AUC_{\%Extrap_obs}$	4.283 \pm 2.633 (61.479)	4.231 \pm 2.573 (60.808)
K_{el} (1/hr)	0.059 \pm 0.015 (25.805)	0.061 \pm 0.020 (33.242)
$T_{1/2}$ (hr)	12.412 \pm 2.757 (22.213)	12.287 \pm 2.947 (23.987)
T_{max} (hr)*	2.667 (0.500 - 5.500)	3.000 (1.250 - 6.000)

(*) T_{max} представлено як медіана (діапазон)

Таблиця 4: Середнє геометричне значення для досліджуваного та референтного препаратів, співвідношення, 90% довірчі інтервали, критерії прийнятності та результат ВЕ на основі ln-перетворених даних для долутегравіру (n=47)

Фармакокінетичний параметр	Середнє геометричне (N=47)		Співвідношення (%)
	Дослідж.	Референтн.	
1	2	3	4

1	2	3	4
C _{max} (µg/ mL)	2825.267	2854.568	98.97
AUC _t (µg.hr/ mL)	45821.038	46458.952	96.63
AUC _i (µg.hr/ mL)	47904.469	48551.438	96.67
Фармакокінетичний параметр	90% Довірчі інтервали	Критерії прийнятності	Висновок БЕ
C _{max} (µg/ mL)	(94.54%; 103.61%)	80.00% - 125.00%	Біоеквівалентний
AUC _t (µg.hr/ mL)	(94.29%; 103.16%)	80.00% - 125.00%	
AUC _i (µg.hr/ mL)	(94.29%; 103.25%)	80.00% - 125.00%	

Таблиця 5: Зведені фармакокінетичні дані для ламівудину (n=47); доза: 1 × 600 мг/50 мг/300 мг

Параметри	Досліджуваний препарат (Абакавір/Долутеґравір/Ламівудин) (n=47)	Референтний препарат (ТРИУМЕК®) (n=47)
	Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коєф. варіації (%))	Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коєф. варіації (%))
C _{max} (µg/mL)	2.547 ± 0.753 (29.549)	2.589 ± 0.660 (25.498)
AUC _t (µg.hr/mL)	14.456 ± 4.421 (30.584)	14.790 ± 3.669 (24.806)
AUC _i (µg.hr/mL)	14.900 ± 4.406 (29.572)	15.276 ± 3.649 (23.886)
AUC_%Extrap_obs	3.328 ± 1.593 (47.861)	3.415 ± 1.541 (45.119)
K _{el} (1/hr)	0.176 ± 0.041 (23.608)	0.181 ± 0.041 (22.679)
T _{1/2} (hr)	4.185 ± 1.100 (26.272)	4.029 ± 0.969 (24.041)
T _{max} (hr)*	2.333 (1.000 - 5.500)	2.333 (1.500 - 6.000)

(*) T_{max} представлено як медіана (діапазон)

Таблиця 6: Середнє геометричне значення для досліджуваного та референтного препаратів, співвідношення, 90% довірчі інтервали, критерії прийнятності та результат БЕ на основі ln-перетворених даних для ламівудину (n=47)

Фармакокінетичний параметр	Середнє геометричне (N=47)		Співвідношення (%)
	Дослідж.	Референтн.	
C _{max} (µg/ mL)	2.439	2.523	96.68
AUC _t (µg.hr/ mL)	13.828	14.500	95.36
AUC _i (µg.hr/ mL)	14.303	15.006	95.32
Фармакокінетичний параметр	90% Довірчі інтервали	Критерії прийнятності	Висновок БЕ
C _{max} (µg/ mL)	(91.11%; 102.59%)	80.00% - 125.00%	Біоеквівалентний
AUC _t (µg.hr/ mL)	(89.40%; 101.72%)	80.00% - 125.00%	
AUC _i (µg.hr/ mL)	89.53%; 101.47%)	80.00% - 125.00%	

21. Результати безпеки

У дослідженні не повідомлялося про жодну серйозну побічну реакцію.
Протягом усього дослідження шість (06) суб'єктів повідомили про шість (06) побічних реакцій. Одна ПР була середнього ступеня тяжкості, а п'ять – легкого.

22. Висновок (заклучення)	На основі наданих результатів встановлено, що Абакавір/ Долутегравір/ Ламівудин таблетки 600 мг/50 мг/300 мг, виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія і ТРИУМЕК® (Абакавір, Долутегравір і Ламівудин) 600 мг/50 мг/300 мг таблетки, виробництва ГлаксоСмітКляйн Рісерч Тріангл Парк, НС 27709, вироблені для Віів Хелскеа Рісерч Тріангл Парк, НС 27709, є біоеквівалентними в умовах натще. Загалом, Абакавір/ Долутегравір/Ламівудин таблетки 600 мг/50 мг/300 мг добре переносилися як одноразова пероральна доза, яку вводили натще, як у вигляді досліджуваного препарата, так і препарата порівняння.
---------------------------	--

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



Саїлен Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

{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)	ДАЛТРАКС Abacavir / Dolutegravir / Lamivudine таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг/50 мг/300 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	Дослідження біоеквівалентності перорального прийому одноразової дози таблеток Абакавір/Долутеґравір/ Ламівудин 600 мг/50 мг/300 мг і таблеток «TRIUMEQ®» (Абакавір/Долутеґравір/Ламівудин) 600 мг/50 мг/300 мг у здорових дорослих людей в умовах після вживання їжі. Project No. BA18531457
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I – дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	період I: 02.11.2018 – 05.11.2018 період II: 14.11.2018 – 17.11.2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 52 фактична: 52 (період I); 47 (період II)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти та оцінити біодоступність таблеток Абакавір/Долутеґравір/ Ламівудин 600 мг/50 мг/300 мг при пероральному прийомі з таблетками «TRIUMEQ®» (Абакавір/Долутеґравір/ Ламівудин) 600 мг/50 мг/300 мг у здорових дорослих людей в умовах після вживання їжі. Контролювати безпеку піддослідних.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, збалансоване, двохетапне, двохперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності з одноразовим застосуванням.
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі люди-добровольці віком від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 кг/м ² (включно), які були визнані здоровими на основі попереднього дослідження фізикального огляду та клінічних лабораторних досліджень.
13. Досліджуваний лікарський	Абакавір/Долутеґравір/Ламівудин,

засіб, спосіб застосування, сила дії	таблетки по 600 мг/50 мг/300 мг; перорально																	
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ТРИУМЕК® (Абакавір/Долутеґравір/Ламівудин) таблетки по 600 мг/50 мг/300 мг); перорально																	
15. Супутня терапія	Суб'єкти не приймали жодних призначених препаратів (включаючи інтерферон альфа, рибавірин) протягом 14 днів до дозування та протягом усього дослідження, а також будь-які безрецептурні препарати, вітамінні та рослинні шпрепарати тощо протягом 07 днів до дозування та протягом усього дослідження.																	
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні параметри, розраховані за допомогою професійного програмного забезпечення WinNonlin® та статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів : – Первинні фармакокінетичні параметри: C_{max} , AUC_t і AUC_i (абакавір, долутеґравір і ламівудин); – Вторинні фармакокінетичні параметри: $AUC_{\%Extrap_obs}$, T_{max} , K_{el} і $t_{1/2}$ (абакавір, долутеґравір і ламівудин).																	
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінку безпеки проводили шляхом проведення медичного огляду, запису життєво важливих показників, лабораторних оцінок та ЕКГ.																	
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз проводили за допомогою професійного програмноґр забезпечення WinNonlin®, статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів проводили за допомогою статистичного програмного забезпечення SAS®. Для встановлення біоеквівалентності 90% довірчий інтервал відносного середнього (середнього геометричного) досліджуваного препарату та референтного препарату для ln-трансформованих C_{max} , AUC_t та AUC_i мав бути в межах від 80,00% до 125,00% для абакавіру, долутеґравіру та ламівудину.																	
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середні демографічні дані, включаючи стандартні відхилення, для всіх суб'єктів, дозованих та завершених: <table border="1" data-bbox="694 1384 1481 1680"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр (одиниці)</th> <th colspan="2">Середнє ± SD</th> </tr> <tr> <th>Дозовані суб'єкти (чол.) (N=52)</th> <th>Завершені суб'єкти (чол.) (N=47)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>32 (±6)</td> <td>32 (±6)</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>61.4 (± 5.9)</td> <td>61.8 (± 6.0)</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>166.0 (± 5.2)</td> <td>166.0 (± 5.5)</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м2)</td> <td>22.3 (± 2.0)</td> <td>22.4 (± 1.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Дослідження проводилося на азіатських суб'єктах.</p>	Параметр (одиниці)	Середнє ± SD		Дозовані суб'єкти (чол.) (N=52)	Завершені суб'єкти (чол.) (N=47)	Вік (роки)	32 (±6)	32 (±6)	Маса тіла (кг)	61.4 (± 5.9)	61.8 (± 6.0)	Зріст (см)	166.0 (± 5.2)	166.0 (± 5.5)	ІМТ (кг/м2)	22.3 (± 2.0)	22.4 (± 1.9)
Параметр (одиниці)	Середнє ± SD																	
	Дозовані суб'єкти (чол.) (N=52)	Завершені суб'єкти (чол.) (N=47)																
Вік (роки)	32 (±6)	32 (±6)																
Маса тіла (кг)	61.4 (± 5.9)	61.8 (± 6.0)																
Зріст (см)	166.0 (± 5.2)	166.0 (± 5.5)																
ІМТ (кг/м2)	22.3 (± 2.0)	22.4 (± 1.9)																
20. Результати ефективності	Таблиця 1: Зведені фармакокінетичні дані для абакавіру (n=47); доза: 1 × 600 мг/50 мг/300 мг <table border="1" data-bbox="654 1832 1481 2110"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th>Досліджуваний препарат (Абакавір/Долутеґравір/Ламівудин) (n=47)</th> <th>Референтний препарат (ТРИУМЕК®) (n=47)</th> </tr> <tr> <th>Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коєф. варіації (%))</th> <th>Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коєф. варіації (%))</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Досліджуваний препарат (Абакавір/Долутеґравір/Ламівудин) (n=47)	Референтний препарат (ТРИУМЕК®) (n=47)	Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коєф. варіації (%))	Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коєф. варіації (%))	1	2	3	1	2	3						
Параметри	Досліджуваний препарат (Абакавір/Долутеґравір/Ламівудин) (n=47)		Референтний препарат (ТРИУМЕК®) (n=47)															
	Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коєф. варіації (%))	Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коєф. варіації (%))																
1	2	3																
1	2	3																

C _{max} (µg/mL)	5.367 ± 1.244 (23.169)	5.163 ± 1.258 (24.364)
AUC _t (µg.hr/mL)	15.834 ± 3.744 (23.643)	15.701 ± 4.212 (26.829)
AUC _i (µg.hr/mL)	16.154 ± 3.773 (23.354)	16.020 ± 4.252 (26.544)
AUC_%Extrap_obs	2.028 ± 0.676 (33.333)	2.056 ± 0.733 (35.662)
K _{el} (1/hr)	0.472 ± 0.101 (21.424)	0.471 ± 0.094 (19.873)
T _{1/2} (hr)	1.561 ± 0.481 (30.851)	1.532 ± 0.319 (20.818)
T _{max} (hr)*	2.000 (1.333 - 4.667)	2.000 (1.000 - 4.333)

(*) T_{max} представлено як медіана (діапазон)

Таблиця 2: Середнє геометричне значення для досліджуваного та референтного препаратів, співвідношення, 90% довірчі інтервали, критерії прийнятності та результат ВЕ на основі ln-перетворених даних для абакавіру (n=47)

Фармакокінетичний параметр	Середнє геометричне (N=47)		Співвідношення (%)
	Дослідж.	Референтн.	
C _{max} (µg/ mL)	5.217	5.013	104.07
AUC _t (µg.hr/ mL)	15.443	15.174	101.77
AUC _i (µg.hr/ mL)	15.764	15.490	101.77
Фармакокінетичний параметр	90% Довірчі інтервали	Критерії прийнятності	Висновок БЕ
C _{max} (µg/ mL)	(99.34%; 109.04%)	80.00% - 125.00%	Біоеквівалентний
AUC _t (µg.hr/ mL)	(98.82%; 104.82%)	80.00% - 125.00%	
AUC _i (µg.hr/ mL)	(98.79%; 104.84%)	80.00% - 125.00%	

Таблиця 3: Зведені фармакокінетичні дані для долутеґравіру (n=47); доза: 1 × 600 мг/50 мг/300 мг

Параметри	Досліджуваний препарат (Абакавір/Долутеґравір/Ламівудин) (n=47)	Референтний препарат (ТРИУМЕК®) (n=47)
	Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коєф. варіації (%))	Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коєф. варіації (%))
C _{max} (µg/mL)	3495.766 ± 548.128 (15.680)	3469.128 ± 507.565 (14.631)
AUC _t (µg.hr/mL)	56007.179 ± 14316.608 (25.562)	54201.426 ± 13567.213 (25.031)
AUC _i (µg.hr/mL)	58987.655 ± 16332.650 (27.688)	57106.434 ± 15443.264 (27.043)
AUC_%Extrap_obs	4.549 ± 2.586 (56.848)	4.542 ± 3.236 (71.256)
K _{el} (1/hr)	0.056 ± 0.013	0.058 ± 0.017 (28.659)
T _{1/2} (hr)	12.839 ± 2.591 (20.180)	12.630 ± 2.725 (21.573)
T _{max} (hr)*	3.667 (2.000 - 7.000)	4.333 (1.333 - 5.000)

(*) T_{max} представлено як медіана (діапазон)

Таблиця 4: Середнє геометричне значення для досліджуваного та референтного препаратів, співвідношення, 90% довірчі інтервали, критерії прийнятності та результат ВЕ на основі ln-перетворених даних для долутеґравіру (n=47)

Фармакокінетичний параметр	Середнє геометричне (N=47)		Співвідношення (%)
	Дослідж.	Референтн.	
1	2	3	4
1	2	3	4

C_{max} (µg/ mL)	3448.972	3426.985	100.64
AUC _t (µg.hr/ mL)	54027.726	52197.033	103.51
AUC _i (µg.hr/ mL)	56620.355	54714.960	103.48
Фармакокінетичний параметр	90% Довірчі інтервали	Критерії прийнятності	Висновок БЕ
C_{max} (µg/ mL)	(97.92%; 103.43%)	80.00% - 125.00%	Біоеквівалентний
AUC _t (µg.hr/ mL)	(99.94%; 107.21%)	80.00% - 125.00%	
AUC _i (µg.hr/ mL)	(99.75%; 107.36%)	80.00% - 125.00%	

Таблиця 5: Зведені фармакокінетичні дані для ламівудину (n=47); доза: 1 × 600 мг/50 мг/300 мг

Параметри	Досліджуваний препарат (Абакавір/Долутеґравір/ Ламівудин) (n=47)	Референтний препарат (ТРИУМЕК®) (n=47)
	Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коєф. варіації (%))	Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коєф. варіації (%))
C_{max} (µg/mL)	2.409 ± 0.522 (21.686)	2.323 ± 0.486 (20.930)
AUC _t (µg.hr/mL)	14.459 ± 2.931 (20.272)	14.020 ± 2.691 (19.192)
AUC _i (µg.hr/mL)	14.907 ± 2.918 (19.576)	14.504 ± 2.707 (18.663)
AUC %Extrap_obs	3.135 ± 1.157 (36.915)	3.421 ± 0.940 (27.475)
K_{el} (1/hr)	0.189 ± 0.041 (21.474)	0.197 ± 0.042 (21.197)
$T_{1/2}$ (hr)	3.847 ± 0.881 (22.905)	3.680 ± 0.838 (22.779)
T_{max} (hr)*	3.000 (2.000 - 7.000)	3.000 (1.333 - 5.500)

(*) T_{max} представлено як медіана (діапазон)

Таблиця 6: Середнє геометричне значення для досліджуваного та референтного препаратів, співвідношення, 90% довірчі інтервали, критерії прийнятності та результат ВЕ на основі ln-перетворених даних для ламівудину (n=47)

Фармакокінетичний параметр	Середнє геометричне (N=47)		Співвідношення (%)
	Дослідж.	Референтн.	
C_{max} (µg/ mL)	2.360	2.275	103.75
AUC _t (µg.hr/ mL)	14.193	13.772	103.06
AUC _i (µg.hr/ mL)	14.652	14.259	102.76
Фармакокінетичний параметр	90% Довірчі інтервали	Критерії прийнятності	Висновок БЕ
C_{max} (µg/ mL)	(100.59%; 107.02%)	80.00% - 125.00%	Біоеквівалентний
AUC _t (µg.hr/ mL)	(100.52%; 105.67%)	80.00% - 125.00%	
AUC _i (µg.hr/ mL)	(100.35%; 105.23%)	80.00% - 125.00%	

21. Результати безпеки

У дослідженні не повідомлялося про жодну серйозну побічну реакцію. Протягом усього дослідження сім (07) суб'єктів повідомили про вісім (08) побічних реакцій. ПР були легкого ступеня тяжкості.

22. Висновок (заклучення)

На основі наданих результатів встановлено, що Абакавір/Долутеґравір/ Ламівудин таблетки 600 мг/50 мг/300 мг,

	<p>виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія і ТРИУМЕК® (Абакавір, Долутегравір і Ламівудин) 600 мг/50 мг/300 мг таблетки, виробництва ГлаксоСмітКляйн Рісерч Тріангл Парк, НС 27709, вироблені для Віів Хелскеа Рісерч Тріангл Парк, НС 27709, є біоеквівалентними в умовах після вживання їжі.</p> <p>Загалом, Абакавір/ Долутегравір/Ламівудин таблетки 600 мг/50 мг/300 мг добре переносилися як одноразова пероральна доза, яку вводили в умовах після вживання їжі, як у вигляді досліджуваного препарату, так і препарату порівняння.</p>
--	---

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)


(підпис)
Салені Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

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