

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):	ОЗЕЛЬТАМІВІР капсули, 75 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
2) проведені дослідження	<p>так х ні якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Власні доклінічні дослідження не проводились, враховуючи заявлений тип лікарського засобу, а саме: генеричний лікарський засіб. Відповідно до <i>{Абзац дев'ятий підпункту 2 підпункту 1.3 пункту 1 розділу III в редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}</i>:</p> <p>«для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань або клінічних досліджень. Результати досліджень еквівалентності генериків/гібридів включаються у розділ 5.2.1 модуля 5». Відповідно, у модулі 5 надається звіт з дослідження з біоеквівалентності:</p> <p><i>«Порівняльне дослідження біодоступності озельтамівіру, в умовах натще, препарату Osetamivir Phosphate Capsules USP*, 75 mg manufactured by Lupin Limited, India та препарату Tamiflu® (oseltamivir phosphate) Capsules, 75 mg by Genentech Inc(Roche Group), на 30-х здорових добровольцях.»</i></p> <p><i>*реєструється під торговою назвою Озельтамівір</i></p>
2. Фармакологія:	Власні доклінічні дослідження не проводились
1) первинна фармакодинаміка	Власні доклінічні дослідження не проводились

2) вторинна фармакодинаміка	Власні доклінічні дослідження не проводились
3) фармакологія безпеки	Власні доклінічні дослідження не проводились
4) фармакодинамічні взаємодії	Власні доклінічні дослідження не проводились
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Власні доклінічні дослідження не проводились
2) всмоктування	Власні доклінічні дослідження не проводились
3) розподіл	Власні доклінічні дослідження не проводились
4) метаболізм	Власні доклінічні дослідження не проводились
5) виведення	Власні доклінічні дослідження не проводились
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Власні доклінічні дослідження не проводились
7) інші фармакокінетичні дослідження	Власні доклінічні дослідження не проводились
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Власні доклінічні дослідження не проводились
2) токсичність у разі повторних введень	Власні доклінічні дослідження не проводились
3) генотоксичність: in vitro	Власні доклінічні дослідження не проводились
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Власні доклінічні дослідження не проводились
4) канцерогенність:	Власні доклінічні дослідження не проводились
довгострокові дослідження	Власні доклінічні дослідження не проводились
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Власні доклінічні дослідження не проводились
додаткові дослідження	Власні доклінічні дослідження не проводились
5) репродуктивна токсичність та	Власні доклінічні дослідження не проводились

токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Власні доклінічні дослідження не проводились
ембріотоксичність	Власні доклінічні дослідження не проводились
пренатальна і постнатальна токсичність	Власні доклінічні дослідження не проводились
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Власні доклінічні дослідження не проводились
6) місцева переносимість	Власні доклінічні дослідження не проводились
7) додаткові дослідження токсичності:	Власні доклінічні дослідження не проводились
антигенність (утворення антитіл)	Власні доклінічні дослідження не проводились
імунотоксичність	Власні доклінічні дослідження не проводились
дослідження механізмів дії	Власні доклінічні дослідження не проводились
лікарська залежність	Власні доклінічні дослідження не проводились
токсичність метаболітів	Власні доклінічні дослідження не проводились
токсичність домішок	Власні доклінічні дослідження не проводились
інше	Власні доклінічні дослідження не проводились
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Власні доклінічні дослідження не проводились, з огляду на заявлений тип лікарського засобу (обґрунтування надано вище).

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(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)	ОЗЕЛЬТАМІВІР капсули, 75 мг
2. Заявник	Скай Фарма ВЗ-ТОВ, Об'єднані Арабські Емірати Sky Pharma FZ-LLC, UAE
3. Виробник	ЛЮПІН ЛІМІТЕД, Індія LUPIN LIMITED, India
4. Проведені дослідження: х так ні якщо ні, обґрунтувати	<p>Проводились дослідження з біоеквівалентності, враховуючи заявлений тип лікарського засобу, а саме: генеричний лікарський засіб. Відповідно до <i>{Абзац дев'ятий підпункту 2 підпункту 1.3 пункту 1 розділу III в редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}</i>:</p> <p>«для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань або клінічних досліджень. Результати досліджень еквівалентності генериків/гібридів включаються у розділ 5.2.1 модуля 5». Відповідно, у модулі 5 надається звіт з дослідження з біоеквівалентності.</p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	<p>Дослідження: VA1638421</p> <p>«Single dose oral bioequivalence study of Oseltamivir Phosphate Capsules* USP 75 mg and 'TAMIFLU®' (Oseltamivir Phosphate) Capsules 75 mg in healthy adult male subjects under fasting conditions».</p> <p>«Дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози Озельтамівіру фосфату капсул Ф.США 75 мг* та препарату «TAMIFLU®» (Озельтамівіру фосфату) капсули по 75 мг у здорових дорослих чоловіків натще».</p>

	<i>*реєструється під назвою Озельтамівір</i>
6. Фаза клінічного випробування	не застосовно (дослідження з біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	22.07.2016-1.08.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 32; фактична: 30
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета: продемонструвати біоеквівалентність між досліджуваним лікарським засобом Озельтамівіру фосфат капсули Ф.США 75 мг* виробництва Люпін Лімітед, Індія, та референтним лікарським засобом Tamiflu® (Oseltamivir Phosphate) Capsules 75 mg, у здорових дорослих добровольців в умовах натще.</p> <p>Вторинні цілі: контроль безпеки досліджуваних лікарських засобів у добровольців.</p> <p><i>*реєструється під назвою Озельтамівір</i></p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, із застосуванням одноразової пероральної дози, двохперіодне, з подвійним режимом лікування, перехресне, балансоване дослідження біоеквівалентності у здорових дорослих добровольців чоловічої статі натще.
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі добровольці чоловічої статі віком від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 до 30,0 кг/м ² , які були визнані здоровими на основі фізичного огляду перед дослідженням та клінічних лабораторних досліджень.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ОЗЕЛЬТАМІВІР , капсули, 75 мг Спосіб застосування: перорально.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Tamiflu® (Oseltamivir Phosphate) Capsules 75 mg Спосіб застосування: перорально.
15. Супутня терапія	Відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	Концентрацію озельтамівіру використовували для визначення наступних фармакокінетичних параметрів: C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ Безпека ґрунтувалася на оцінці та записі фізичного обстеження, побічних реакцій та лабораторних показників.
17. Критерії оцінки безпеки	Контроль лабораторних показників добровольців та моніторинг побічних реакцій в процесі дослідження.

18. Статистичні методи	Для фармакокінетичних параметрів використовували метод ANOVA та 90% довірчий інтервал. Оцінка безпеки ґрунтувалася на аналізі індивідуальних лабораторних значень і описових статистичних даних у кожному з двох методів лікування.																																																				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіча стать, вік від 18 до 45 років.																																																				
20. Результати ефективності	<p>90 % довірчий інтервал фармакокінетичних показників C_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ знаходився в межах критерію прийнятності (80.00 % - 125.00 %):</p> <p>Таблиця геометричних значень, 90 % довірчого інтервалу (N=30)</p> <table border="1" data-bbox="595 696 1509 1115"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic parameter</th> <th colspan="4">Geometric mean</th> <th rowspan="2">Ratio (%)</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Test</th> <th>N</th> <th>Reference</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (ng/ mL)</td> <td>30</td> <td>52.765</td> <td>30</td> <td>49.273</td> <td>107.09</td> </tr> <tr> <td>AUC_t (ng.hr/ mL)</td> <td>30</td> <td>150.880</td> <td>30</td> <td>143.124</td> <td>105.42</td> </tr> <tr> <td>AUC_i (ng.hr/ mL)</td> <td>30</td> <td>153.335</td> <td>30</td> <td>146.062</td> <td>104.98</td> </tr> <tr> <th>Pharmacokinetic parameter</th> <th colspan="2">90% Confidence Intervals</th> <th colspan="2">Intra Subject CV (%)</th> <th>Power</th> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/ mL)</td> <td colspan="2">(96.84%;118.42%)</td> <td colspan="2">23.142</td> <td>0.9763</td> </tr> <tr> <td>AUC_t (ng.hr/ mL)</td> <td colspan="2">(101.93%;109.03%)</td> <td colspan="2">7.657</td> <td>1.0000</td> </tr> <tr> <td>AUC_i (ng.hr/ mL)</td> <td colspan="2">(101.50%;108.58%)</td> <td colspan="2">7.662</td> <td>1.0000</td> </tr> </tbody> </table> <p>Таким чином можна зробити висновок про біоеквівалентність заявленого та референтного лікарського засобу.</p>	Pharmacokinetic parameter	Geometric mean				Ratio (%)	N	Test	N	Reference	C_{max} (ng/ mL)	30	52.765	30	49.273	107.09	AUC_t (ng.hr/ mL)	30	150.880	30	143.124	105.42	AUC_i (ng.hr/ mL)	30	153.335	30	146.062	104.98	Pharmacokinetic parameter	90% Confidence Intervals		Intra Subject CV (%)		Power	C_{max} (ng/ mL)	(96.84%;118.42%)		23.142		0.9763	AUC_t (ng.hr/ mL)	(101.93%;109.03%)		7.657		1.0000	AUC_i (ng.hr/ mL)	(101.50%;108.58%)		7.662		1.0000
Pharmacokinetic parameter	Geometric mean				Ratio (%)																																																
	N	Test	N	Reference																																																	
C_{max} (ng/ mL)	30	52.765	30	49.273	107.09																																																
AUC_t (ng.hr/ mL)	30	150.880	30	143.124	105.42																																																
AUC_i (ng.hr/ mL)	30	153.335	30	146.062	104.98																																																
Pharmacokinetic parameter	90% Confidence Intervals		Intra Subject CV (%)		Power																																																
C_{max} (ng/ mL)	(96.84%;118.42%)		23.142		0.9763																																																
AUC_t (ng.hr/ mL)	(101.93%;109.03%)		7.657		1.0000																																																
AUC_i (ng.hr/ mL)	(101.50%;108.58%)		7.662		1.0000																																																
21. Результати безпеки	Протягом дослідження було зафіксовано три небажані явища легкого або помірною ступеня тяжкості та оборотні, два з яких привели до виключення двох суб'єктів з дослідження (причинно-наслідковий зв'язок вірогідний, або маловірогідний). Що не вплинуло на загальних результат дослідження. Серйозних побічних реакцій зафіксовано не було. З огляду на отримані результати можна зробити висновок про гарну безпеку та переносимість заявленого та референтного лікарського засобу.																																																				
22. Висновок (заключення)	<p>З огляду на отримані результати дослідження можна зробити висновок про біоеквівалентність заявленого лікарського засобу Oseltamivir Phosphate Capsules USP* 75 мг виробництва Люпін Лімітед, Індія, та референтним лікарським засобом Tamiflu® (Oseltamivir Phosphate) Capsules 75 mg.</p> <p><i>*реєструється під торговою назвою Озельтамівір</i></p>																																																				

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Оксана КОВТУН
(П. І. Б.)

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