

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):	НАТДАК (даклатасвіра дигідрохлориду таблетки 30 мг та 60 мг)				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний препарат				
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/>	так	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>ні</u>	<p>Якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Цей лікарський засіб, призначений для реєстрації в Україні, є генеричною версією препарату ДАКЛІНЗА™ (даклатасвіра дигідрохлориду таблеток по 60 мг). Отже, доклінічних досліджень цього препарату не проводили.</p>
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	<p>Дослідження <i>in vitro</i> проводили на лінії клітин Huh-7 людини, що експресують субгеномний ВГС. У ході цього дослідження репліконів даклатасвіра демонстрував високу активність щодо всіх генотипів ВГС від інфікованих пацієнтів, у тому числі найчастіших генотипів GT-1a і GT-1b зі значеннями EC50 у межах 0,001-0,019 нМ, що набагато нижче клінічної концентрації (з урахуванням значення Cmax, рівного 1,73 мкг/мл чи 2,3 мМ). Подібну активність даклатасвіра відзначали і у ході визначення репліконів на інших клітинних лініях, а саме, HeLa і HEK 293T. Активність метаболітів даклатасвіра була на 1-3 порядки нижчою за активність даклатасвіра. Даклатасвір не демонстрував активності щодо РНК і ДНК 10 інших вірусів. Інгібування даклатасвіра впродовж різних періодів також було оборотним. Гібридні реплікони людини GT-1a, GT-1b і GT-4a демонстрували значення EC50, рівні 0,0059, 0,002 і 0,007 нМ, відповідно. Подібні значення EC50 інгібування ВГС отримували і в ході окремих визначень вірусних інфекцій. Селективність зв'язування даклатасвіра продемонстрували при вивченні активних (S-стереоізомерів) і неактивних (R-стереоізомерів) енантіомерів даклатасвіра, мічених біотином, які прямо зв'язувалися з радіоактивним даклатасвіром, що дозволяло мапувати дільниці зв'язування NS5A. Мутації NS5A, що зумовлювали певну резистентність до даклатасвіра, виявили у ході досліджень <i>in vitro</i> (дослідження мутацій репліконів ВГС, що виникли у ході лікування) і у пацієнтів, як отримували монотерапію даклатасвіром у клініці.</p>				
2) вторинна фармакодинаміка	<p><i>In vitro</i> даклатасвір оцінювали як інгібітор різних типів Сур і транспортерів. На панелі зв'язування з лігандами не відзначали жодних значних ефектів.</p>				
3) фармакологія безпеки	<p>Серцево-судинні, нервові і респіраторні кінцеві точки оцінювали у ході досліджень токсичності після одноразового та повторного введення. Спеціалізовані дослідження проводили для визначення потоків у іонних каналах і зв'язування з рецепторами, а також вивчення загальних серцево-судинних параметрів. Що стосується потенційних реакцій з боку ЦНС, автори досліджень у тварин не виявили жодних свідчень неврологічних клінічних реакцій з боку поведінки, руху, периферичної чи краніальної нервової функції або гістопатологічних ознак, що свідчили би про вплив, спричинений даклатасвіром. У ході досліджень комбінації повторних доз</p>				

2

даклатасвіра та інших протівірусних препаратів для лікування ВГС дослідники не відзначали жодного посиленого впливу терапії на кінцеві точки з боку ЦНС. Найвищими дозами, застосованими у собак і мавп, були дози 100 мг (зі зменшенням до 50 мг) і 300 мг/кг/добу, відповідно (що еквівалентно 10- і 3-разових значенням АUC клінічної концентрації, відповідно). Кінцеві точки з боку ЦНС достатньо вивчили у ході доклінічних досліджень, автори яких не вважали відзначений вплив клінічно релевантним.

Що стосується потенційних реакцій з боку респіраторної системи, дослідження у тварин не дозволили виявити жодних свідчень змін частоти дихання або респіраторної функції, що вказували би на вплив, спричинений даклатасвіром. Дослідження комбінації повторних доз з іншими препаратами для лікування ВГС не виявило жодного посилення впливу на респіраторні кінцеві точки. Найвищі дози у собак і мавп дорівнювали 100 мг (зі зменшенням до 50 мг) і 300 мг/кг/добу, відповідно (що еквівалентно 10- і 3-разовим значенням АUC клінічної концентрації, відповідно). Респіраторні кінцеві точки достатньо вивчили у ході доклінічних досліджень, автори яких не вважали відзначений вплив клінічно релевантним.

Що стосується потенційного впливу на серцево-судинну систему, який вивчали у ході досліджень зв'язування *in vitro*, даклатасвір (на відміну від його метаболіту) інгібував зв'язування з іонним натрієвим каналом, але не інгібував зв'язування лігандів з 37 іншими мішенями. У ході досліджень *in vitro* даклатасвір спричиняв помірне інгібування К, Na і Са потоків у іонних каналах, але незначно впливав на потенційні параметри ефекту Пуркінє у концентрації 10 μ М (що еквівалентно > 200-разовому значенню клінічної концентрації незв'язаної речовини Сmax). У ході подібного дослідження метаболіт BMS-795853 інгібував К і Na потоки у іонних каналах у концентрації 10 μ М. Автори дослідження *in vivo* не відзначали впливу даклатасвіра на параметри ЕКГ після в/в введення доз до 30 мг/кг кролям у концентрації 10 мг/кг, проте відзначали помірне зростання довжини сегмента QRS після введення 30 мг/кг. Свідчень серцевої аритмії не виявили на жодному рівні доз. Концентрація після введення максимальної дози, що не спричиняла явного шкідливого впливу (NOAEL 10 мг/кг (72,9 μ г/мл)) у 42 рази перевищувала клінічну концентрацію Сmax. Автори дослідження *in vivo* у собак не відзначали впливу на параметри ЕКГ, пов'язаного з даклатасвіром, після перорального введення доз до 100 мг/кг, проте відзначали оборотне зростання артеріального тиску після введення 100 мг/кг. Концентрація після введення NOAEL 15 мг/кг (3,87 μ г/мл) у 2,2 рази перевищувала клінічну концентрацію Сmax. Автори досліджень введення повторних доз у собак і мавп не виявили змін частоти серцевих скорочень та параметрів ЕКГ, пов'язаних із даклатасвіром, після введення собакам доз 100 мг/кг/добу (еквівалентних 10-разовому значенню АUC клінічної концентрації) чи введення мавпам доз 300 мг/кг/добу (еквівалентних 3-разовому значенню АUC клінічної концентрації). Дослідження введення повторних доз у комбінації з іншими препаратами для лікування ВГС не виявило жодних свідчень посиленого впливу на серцево-судинні кінцеві точки. Серцево-судинні кінцеві точки достатньо вивчали у ході доклінічних досліджень, автори яких не вважали відзначений вплив клінічно релевантним, за винятком низького потенціалу зростання артеріального тиску.

4) фармакодинамічні взаємодії	<p>Взаємодії транспортера і ферментів CYP450</p> <p>Доведено, що даклатасвір є субстратом ефлюкс-транспортера P-гр у клітинах Сасо-2. Даклатасвір здатний інгібувати проникність 3Н-дигоксину у P-гр зі значенням IC50, рівним 4,4 μМ (удвічі більшим за значення клінічної концентрації Стах). Подібним чином даклатасвір інгібував і P-гр у ниркових клітинах собак Мадин-Дарбі зі значенням IC50 > 7 μМ. Даклатасвір не є субстратом BCRP, OATP1B1, OATP1B3 чи OATP2B, але є інгібітором BCRP, OATP1B1, PATP1B3, OATP2B1, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 і BSEP (діапазон значень IC50 1,4-41,8 μМ). Даклатасвір потенційно здатний збільшувати плазмові концентрації препаратів, метаболізм яких опосередкований цими транспортерами. Результати клінічних досліджень свідчать, що даклатасвір у клінічно релевантних концентраціях потенційно здатний впливати на фармакокінетичні властивості препаратів, що є субстратами P-гр (глікопротеїну Р), BCRP (протеїну резистентності раку молочної залози) чи OATP (транспортного поліпептиду органічних аніонів), але потенціал взаємодії з іншими транспортерами низький. Потенціал впливу даклатасвіра на концентрації інших препаратів іще потребує подальшого вивчення у ході клінічних досліджень.</p> <p>Що стосується потенційного впливу на CYP3A4, модельний аналіз свідчив про відсутність клінічної релевантності індукції CYP3A4, спричиненої даклатасвіром. Проте інгібітори CYP3A4 потенційно здатні збільшувати плазмову концентрацію даклатасвіра.</p> <p>Взаємодії з іншими препаратами для лікування ВГС</p> <p>Одночасне застосування з асунапревіром незначно зменшувало концентрацію даклатасвіра у щурів (впродовж 1 місяця), але не у мавп (впродовж 1 і 3 місяців). Одночасне застосування у комбінації з інгібіторами полімерази NS5B чи асунапревіром у собак (впродовж 1 місяця) незначно зменшувало концентрацію даклатасвіра. Здатність даклатасвіра впливати на концентрації асунапревіра та/або інгібітора полімерази NS5B2 не оцінювали у цьому звіті. Одночасне застосування з pegIFNα2B і рибавірином у мавп не зменшувало концентрації даклатасвіра (впродовж 1 місяця), дослідники не виявили жодних свідчень зменшення концентрації pegIFNα2B чи рибавірину під впливом даклатасвіра.</p>
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовно.
2) всмоктування	<p>Всмоктування даклатасвіра зі шлунково-кишкового тракту мишей, щурів, собак і мавп було помірно швидким (Tmax 2-3 год.). Біодоступність була високою у мишей і собак (> 100 %), але нижчою у щурів і мавп (≤ 50 %). Розподіл у тканинах був широким у всіх видів. Кліренс після в/в введення у мишей був низьким (10 % печінкового кровотоку), але у інших видів він був вищим (> 25 % печінкового кровотоку). Дослідження введення в воротну вену щурів свідчили про високу печінкову біодоступність, що, ймовірно, не обмежувалася пресистемним печінковим кліренсом. Результати досліджень у собак свідчили про можливу залежність всмоктування у шлунку від рН (зворотне співвідношення). Час напіввиведення у мишей був коротким (1,1 год.), але у інших видів – довшим (~4 год.). У ході досліджень введення повторних доз у мишей, щурів, собак і мавп концентрація була пропорційною дозі, але, як правило, не зростала з часом введення. Відмінностей концентрації залежно від статі не відзначали.</p>

3) розподіл	<p>Зв'язування даклатасвіра з плазмапротеїнами лабораторних тварин і людей було високим. Співвідношення концентрацій у крові та плазмі були високими у всіх видів, у тому числі людей, що свідчило про відсутність значного розщеплення еритроцитів під впливом даклатасвіра. Розподіл радіоактивності у тканинах після перорального введення одноразових доз ¹⁴C-міченого даклатасвіра у щурів був швидким (значення <i>Stax</i> досягалося через 4 години) та широким; найвищі концентрації відзначали у сліпій кишці, тонкій кишці, шлунку, наднирниках і печінці. Деяка радіоактивність була пов'язана з тканинами, що містили мелатонін (пігментованою шкірою та судинною оболонкою очних яблук пігментованих щурів), але її рівні повільно знижувалися з часом, що свідчило про відсутність необоротного зв'язування. Дослідники не виявили свідчень перетину гематоенцефалічного бар'єру чи вищого розподілу у тканинах репродуктивних органів. Після повторного введення автори не виявили свідчень акумуляції у тканинах.</p>
4) метаболізм	<p>Метаболізм даклатасвіра кількісно подібний у всіх видів, у тому числі людей. Він відбувається шляхом відкриття піролідинового кільця з наступною внутрішньомолекулярною циклізацією і утворенням основного метаболіту BMS-805215, розщепленням карбамату і утворенням BMS-795853 та інших реакцій окиснення з утворенням незначних метаболітів. Метаболізм <i>in vitro</i> за участю мікросом чи гепатоцитів обмежений (73-84 % незміненого даклатасвіра). Метаболізм <i>in vitro</i> опосередкований CYP3A4.</p> <p>У ході дослідження інгібування CYP450 даклатасвір демонстрував слабку залежність інгібування CYP3A4 від часу і його залежність від NADPH (з IC₅₀ = 13,5 μM). Інгібування інших ферментів CYP450 не виявили. Даклатасвір не є індуктором утворення мРНК CYP3A4 у клітинах Fa2N-4, хоча він індукує зростання активності ферменту CYP3A4/5 і утворення мРНК у гепатоцитах людини (з EC₅₀ = 2-7 μg/ml).</p> <p>Метаболізм <i>in vivo</i> був подібним у всіх видів, даклатасвір був основним компонентом у плазмі. Метаболіт BMS-805215 був єдиним метаболітом, виявленим у плазмі людини. Він також виявився основним метаболітом у мавп, на відміну від інших видів. Цей метаболіт був основним компонентом у калі людини та мавп.</p>
5) виведення	<p>Основним шляхом виведення даклатасвіра у всіх видів було виведення з калом. Результати експериментів з канюлями жовчних протоків щурів, собак і мавп свідчили про те, що виведення з жовчю може бути й одним зі шляхів виведення у людини. 77 % дози у людини виводилося впродовж 72 год., при цьому 52 % – у незмінній формі. Виведення нирками було незначним.</p>

6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Взаємодії транспортера і ферментів CYP450</p> <p>Доведено, що даклатасвір є субстратом ефлюкс-транспортера P-гр у клітинах Сасо-2. Даклатасвір здатний інгібувати проникність 3Н-дигоксину у P-гр зі значенням IC50, рівним 4,4 μМ (удвічі більшим за значення клінічної концентрації Сmax). Подібним чином даклатасвір інгібував і P-гр у ниркових клітинах собак Мадин-Дарбі зі значенням IC50 > 7 μМ. Даклатасвір не є субстратом BCRP, OATP1B1, OATP1B3 чи OATP2B, але є інгібітором BCRP, OATP1B1, PATP1B3, OATP2B1, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 і BSEP (діапазон значень IC50 1,4-41,8 μМ). Даклатасвір потенційно здатний збільшувати плазмові концентрації препаратів, метаболізм яких опосередкований цими транспортерами. Результати клінічних досліджень свідчать про потенційну здатність даклатасвіра у клінічно релевантних концентраціях впливати на фармакокінетичні властивості препаратів, що є субстратами P-гр, BCRP чи OATP, але такий потенціал взаємодії з іншими транспортерами низький. Потенціал впливу даклатасвіра на концентрації інших препаратів ще потребує подальшого вивчення у ході клінічних досліджень.</p> <p>Що стосується потенційного впливу на CYP3A4, модельний аналіз свідчив про відсутність клінічної релевантності індукції CYP3A4, спричиненої даклатасвіром. Проте інгібітори CYP3A4 потенційно здатні збільшувати плазмову концентрацію даклатасвіра.</p> <p>Взаємодії з іншими препаратами для лікування ВГС</p> <p>Одночасне застосування з асунапревіром незначно зменшувало концентрацію даклатасвіра у щурів (впродовж 1 місяця), але не у мавп (впродовж 1 і 3 місяців). Одночасне застосування у комбінації з інгібіторами полімерази NS5B чи асунапревіром у собак (впродовж 1 місяця) незначно зменшувало концентрацію даклатасвіра. Здатність даклатасвіра впливати на концентрації асунапревіра та/або інгібітора полімерази NS5B2 не оцінювали у цьому звіті. Одночасне застосування з pegIFNα2B і рибавірином у мавп не зменшувало концентрації даклатасвіра (впродовж 1 місяця), дослідники не виявили жодних свідчень зменшення концентрації pegIFNα2B чи рибавірину під впливом даклатасвіра.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовно.
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>У ході досліджень одноразового перорального введення мишам, щурам, собакам і мавпам даклатасвір демонстрував низьку токсичність і мінімальні клінічні ознаки чи відсутність свідчень органної токсичності. Максимальна нелетальна пероральна доза у мишей дорівнювала 1000 мг/кг, у щурів – 1000 мг/кг, у собак – 150 мг/кг, а у мавп – 150 мг/кг. Клінічно даклатасвір повинен мати низький порядок гострості токсичності.</p> <p>У ході пошукового дослідження токсичності й переносимості після одноразового перорального введення самцям гібридних мишей СВуВ6F1 даклатасвір вводили за допомогою зонда 4 групам мишей (по 5 мишей/стать/групу) у одноразових дозах по 0 (контроль транспортера), 100, 300 чи 1000 мг/кг. Всі миші зі всіх груп дожили до кінця дослідження і не демонстрували жодних пов'язаних із препаратом змін чи результатів з боку клінічних ознак, маси тіла, споживання їжі, результатів фізикального огляду і значних патологій. У ході цього дослідження висока доза (1000 мг/кг) відповідала NOEL. Системні концентрації даклатасвіра і його метаболіту були пов'язані з дозами. Зростання значення AUC у самців і самок щурів після введення одноразових доз перевищувало значення,</p>

	<p>пропорційне зростанню дози, у діапазоні доз 30-100 мг/кг, але було меншим за значення, пропорційне зростанню дози, у діапазоні між двома найвищими дозами (100 і 300 мг/кг). Концентрація (значення AUC) даклатасвіра у самок була на 7-32 % вищою, ніж у самців у межах всього досліджуваного діапазону доз. Співвідношення значень AUC метаболітів вихідної сполуки у плазмі самців і самок щурів дорівнювало 0,8-1,7 % і приблизно 0,8 %, відповідно, у межах всього досліджуваного діапазону доз.</p>
<p>2) токсичність у разі повторних введень</p>	<p>Належним чином сплановані дослідження повторного введення проводили у мишей, щурів, собак і мавп. Автори опірних досліджень вводили даклатасвір один раз на добу за допомогою зонда щурам (впродовж 6 місяців) і мавпам (впродовж 9 місяців) згідно настанов МКН. Рекомендована клінічна доза даклатасвіра дорівнює 60 мг, цю дозу вводили перорально один раз на добу у формі капсули. Співвідношення концентрацій у ході всіх досліджень токсичності повторних введень і дослідження канцерогенності було достатнім для оцінки клінічної релевантності відзначених реакцій.</p> <p>Значна токсичність</p> <p>Токсичність, пов'язана з терапією і відзначена у ході досліджень у мишей, щурів, собак і мавп, як правило, була низькою і оборотною. Дослідники відзначали зміни у печінці, наднирниках і кістковому мозку, але зазвичай лише після введення високих доз. У більшості випадків відзначені зміни повністю чи частково минали після завершення періоду відновлення.</p> <p>Автори досліджень у мишей відзначали свідчення легкої токсичності у печінці (зростання вакуолізації та маси), селезінці (зростання маси) та шлунку (запалення) лише після введення доз ≥ 600 мг/кг/добу (що еквівалентно 53-разовому значенню AUC клінічної концентрації).</p> <p>Виявлені у ході 2-тижневого дослідження у щурів свідчення токсичності включали зростання маси печінки, наднирників і нирок з відповідними гістопатологічними змінами, відзначеними лише у наднирниках (збільшенням вакуолізації та запалення), після введення доз 60 мг/кг/добу. Об'єм сечі зростав після введення доз ≥ 60 мг/кг/добу. Триваліші дослідження (впродовж 1 і 6 місяців) підтвердили зміни наднирників, пов'язані з терапією (збільшення маси з гістопатологічними свідченнями гіпертрофії / гіперплазії разом із цитоплазматичною вакуолізацією), після введення доз ≥ 25 мг/кг/добу (що приблизно еквівалентно AUC клінічної концентрації), які минали впродовж періоду відновлення. Збільшення об'єму сечі відзначали і після введення доз ≥ 25 мг/кг/добу, що узгоджувалося зі збільшенням споживання води. Хоча ці зміни і відзначали після введення клінічних концентрацій, вони були легкими та оборотними і не вважалися клінічно релевантними.</p> <p>Відзначені у ході 1-місячного дослідження у собак свідчення токсичності з боку печінки та кісткового мозку в основному були пов'язані з введенням високих доз (100 мг зі зниженням до 50 мг/кг/добу, 10-разове значення AUC клінічної концентрації), що підтверджувалося гістопатологічними свідченнями запалення, дегенерації та гіпертрофії / гіперплазії печінки, а також зменшенням рівнів еритроїдного і гранулоцитарного компонентів кісткового мозку. Ці зміни минали після зменшення доз до 15 мг/кг/добу (що еквівалентно 2-разовому значенню AUC клінічної концентрації).</p> <p>Відзначена у ході досліджень у мавп висока частота м'якого / рідкого калу була пов'язана з введенням транспортера і погіршувалася через введення даклатасвіра, особливо у ході 4- і 9-місячних досліджень. Ознаки значної токсичності, пов'язані з даклатасвіром, відзначали у наднирниках і печінці.</p>

	<p>Їх підтверджували гістопатологічні свідчення гіперплазії жовчних шляхів та клітин Купффера у печінці, а також зменшення цитоплазматичної вакуолізації наднирників після введення доз, еквівалентних 1-3-разовим значенням AUC клінічної концентрації. Зміни наднирників мавп могли бути пов'язані зі стресом. Впродовж періоду відновлення ці зміни минали, а стан печінки покращувався.</p> <p>Дослідження комбінацій</p> <p>Дослідження токсичності комбінацій з іншими потенційними препаратами для лікування ВГС (асунапревіром і інгібітором полімерази NS5B), а також наразі існуючими препаратами для лікування ВГС (pegIFNα-2b і рибавірином) проводили у щурів, собак і мавп. Автори всіх цих досліджень не виявили свідчень змін профілю токсичності даклатасвіра при його одночасному застосуванні з іншими препаратами для лікування ВГС. Результати цих доклінічних досліджень комбінацій дозволили достатньо оцінити потенційний вплив інших препаратів для лікування ВГС на профіль токсичності даклатасвіра.</p>
<p>3) генотоксичність: <i>in vitro</i></p>	<p>Генотоксичний потенціал даклатасвіра вивчали у ході досліджень оборотних бактеріальних мутацій, мікроядерного визначення <i>in vitro</i> та цитогенетичного вивчення клітин яєчників китайських хом'яків. Генотоксичний потенціал даклатасвіра вивчали й <i>in vivo</i> у ході мікроядерного дослідження доз до 2000 мг/кг/добу (що еквівалентно 5-разовому значенню AUC клінічної концентрації) у щурів. Всі результати були негативними, тому дослідники не вважали необхідним проводити подальші випробування. Автори дійшли висновку про відсутність генотоксичного потенціалу даклатасвіра.</p> <p>Результати дослідження оборотних мутацій <i>in vitro</i> після нанесення на планшет концентрацій до 1000 і 5000 мкг вихідного препарату/чарунку також були негативними.</p> <p>Ключові результати цитогенетичного дослідження <i>in vitro</i> на клітинах ссавців не свідчили про значне зростання частоти розвитку клітин з структурними чи числовими абераціями (поліплоїдією чи ендоредуплікацією) після нанесення досліджуваних у ході будь-якого визначення концентрацій з чи без метаболічної активації S9. Даклатасвір не спричиняв кластогенності клітин яєчників китайського хом'яка після нанесення максимальних концентрацій, рекомендованих міжнародними настановами для застосування у ході цитогенетичних досліджень <i>in vitro</i>.</p>
<p><i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>Ключові результати одного дослідження кластогенності у гризунів <i>in vivo</i> оцінювали у ході дослідження мікроядер еритроцитів кісткового мозку щурів, визначаючи генотоксичний потенціал препарату. Даклатасвір вводили за допомогою зонду групі з 5 самців щурів впродовж 3 діб поспіль у дозах 0, 500, 1000 і 2000 мг/кг/добу.</p> <p>Зростання значень Sμh і AUC$_{0-24}$ даклатасвіра у всіх випробуваних діапазонах доз було дозозалежним, але меншим за пропорційне. Значення AUC для всіх доз дорівнювали 0,05-0,07 відповідних значень для вихідного препарату і були подібними для доз 1000 і 2000 мг/кг/добу.</p> <p>Даклатасвір не демонстрував генотоксичності у ході мікроядерного аналізу кісткового мозку щурів <i>in vivo</i> після введення максимальної дози 2000 мг/кг/добу з середнім значенням AUC < 1430 мкг*год./мл.</p>

4) канцерогенність:	<p>Канцерогенний потенціал даклатасвіра вивчали у ході 26-тижневого дослідження у трансгенних мишей та 2-річного дослідження у щурів. Вибір доз для мишей і щурів ґрунтувався на результатах 28-денного і 26-тижневого досліджень, відповідно. Дослідження проводили згідно настанов МКГ.</p> <p>У мишей обох статей відзначали лише мінімальні свідчення токсичності та не відзначали жодних свідчень зростання частоти розвитку пухлин у порівнянні з контрольними групами, які отримували воду і транспортер. У позитивній контрольній групі (тварини з якої отримували N-нітрозо-N-метилсечовину) відзначали значне зниження виживаності і зростання частоти розвитку лімфоми у обох статей у порівнянні з контрольними групами. Розвиток лімфоми відзначали у широкому спектрі тканин. Автори не знайшли доказів зростання частоти розвитку пухлин у мишей, пов'язаних із даклатасвіром, після введення доз 300 мг/кг/добу (що еквівалентно 8,6-разовому значенню AUC клінічної концентрації).</p> <p>У ході дослідження виживаність щурів зменшувалась, тому дослідження завершили на 92/94 тижні (у самців / самок), проте число піддослідних тварин все ще було достатнім для оцінки канцерогенності. Автори відзначали мінімальні свідчення токсичності і не відзначали жодних свідчень зростання частоти розвитку пухлин у тварин обох статей у порівнянні з контрольними групами, які отримували воду і транспортер. Аналіз тенденцій випробування (полі-3 тест) дозволив виявити величину параметру $P \leq 0,05$ для (i) кератоакантоми і сквамозноклітинної папіломи; (ii) доброякісних пухлин гранулярних клітин шийки матки; і (iii) комбінованої фіброми / фібросаркоми шкіри / підшкірних тканин, хоча всі ці типи пухлин вважали частими і при попарному порівнянні тварин автори не виявили суттєвих відмінностей контрольної групи та групи, яка отримувала високі дози (точний тест Фішера). Частота розвитку всіх пухлин, відзначених у цьому дослідженні, була низькою з урахуванням ретроспективних контрольних даних. Дослідники не відзначали свідчень пов'язаного з даклатасвіром зростання частоти розвитку пухлин у щурів, які отримували дози 50 мг/кг/добу (що еквівалентно 5-разовому значенню AUC клінічної концентрації).</p>
довгострокові дослідження	<p>Ключові результати 2-річного дослідження канцерогенності після перорального введення добових доз 0, 0, 5, 15, 50 мг (самцям) і 0, 0, 5, 15, 50 мг (самкам) свідчили про добру клінічну переносимість всіх доз даклатасвіра і відсутність впливу на масу тіла чи споживання їжі, пов'язаного з препаратом. Відповідні клінічні ознаки обмежувалися підвищеною частотою посиленого слиновиділення у тварин обох статей після введення доз 50 мг/кг/добу. Дослідники не відзначали пов'язаного з даклатасвіром впливу на частоту, розподіл чи природу неопластичних змін.</p> <p>Ненеопластичні результати, пов'язані з даклатасвіром, обмежувалися підвищеною частотою знебарвлення і збільшення наднирників, що у мікроскопічному сенсі корелювало з підвищеною частотою мілкої вакуолізації та/або розрідження цитоплазми кортикальних клітин наднирників самців і самок після введення доз 50 мг/кг/добу.</p> <p>Даклатасвір спричиняв канцерогенності у щурів Спрег-Доулі після щоденного перорального введення доз ≤ 50 мг/кг/добу (середнє значення AUC для тварин обох статей $\leq 70,3$ $\mu\text{г}\cdot\text{год./мл}$).</p>

<p>короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості</p>	<p>Ключові результати 26-тижневого дослідження канцерогенності після перорального введення доз 0, 30, 100, 300 мг та і/п введення дози 75 мг (самцям і самкам) свідчили про добру клінічну переносимість всіх доз даклатасвіра. Дослідники не відзначали пов'язаної з препаратом смертності, а клінічні ознаки обмежувалися недозозалежним загрубінням волосяного покриву, переважно у самців. Відповідні макроскопічні ураження були відсутні. Дослідники відзначали випадкові папіломи шкіри на правій вушній раковині, частота розвитку яких була подібною до такої у контрольних групах (води і транспортера) (що було пов'язано з металевими бирками у вухах). Ці папіломи частіше відзначали у мишей, які отримували N-нітрозоз-N-метилсечовину. Частота розвитку пухлин у групах води і транспортера була подібною, й автори не відзначали відповідних неопластичних мікроскопічних результатів після введення жодної дози. Ненеопластичні результати обмежувалися незначним зростанням частоти розвитку екстремедулярного гематопоезу селезінки самок після введення доз ≤ 100 мг/кг/добу. Даклатасвір не спричиняв канцерогенності у гемізиготних мишей СВуВ6F1/Tg rasH2 після щоденного перорального введення впродовж 6 місяців у дозах ≤ 300 мг/кг/добу (середнє значення AUC для тварин обох статей ≤ 131 $\mu\text{g}\cdot\text{год}/\text{мл}$ на 26 тижні).</p>
<p>додаткові дослідження</p>	<p>Не застосовно.</p>
<p>5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:</p>	<p>Репродуктивну і розвиткову токсичність даклатасвіра оцінювали у щурів і кролів. Ембріональний розвиток оцінювали у щурів і кролів. Фертильність і репродуктивну здатність, токсичність у самців, а також постнатальний розвиток оцінювали у щурів. Токсичність і фертильність оцінювали також і у молодих щурів. Всі ці дослідження були сплановані належним чином.</p> <p>Співвідношення концентрацій, що вводили у ході всіх репродуктивних і розвиткових досліджень, були достатніми для визначення клінічної релевантності отриманих результатів.</p> <p>Перетин даклатасвіром і його метаболітами плацентарного бар'єру вивчали у вагітних самок щурів, яким вводили ¹⁴C-мічений даклатасвір. Проте його розподіл у плодах був мінімальним, а радіоактивність відзначали лише у печінці. Потенційне виділення даклатасвіра та його метаболітів у материнське молоко вивчали у щурів на 8-10 день лактації. Співвідношення концентрацій у молоці та плазмі дорівнювало 1,55 (з урахуванням AUC₀₋₇₂). Виділення даклатасвіра у молоко вивчали і у ході дослідження пре- і постнатального розвитку, відповідне співвідношення концентрацій у молоці та плазмі на 10 день лактації дорівнювало 1,7-2,0.</p>
<p>вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток</p>	<p>Дослідження впливу даклатасвіра на фертильність не виявили жодних свідчень побічних реакцій з боку запліднення чи фертильності. Дослідники не виявили жодних свідчень репродуктивної токсичності у самок, впливу на естральний цикл чи результат вагітності тварин після введення доз 200 мг/кг/добу (що еквівалентно 18-разовому значенню AUC клінічної концентрації). У самців відзначали деяке незначне зростання частоти розвитку аномальної морфологічної структури сперматозоїдів (деформованих голівок) після введення доз 200 мг/кг/добу, що не вважали клінічно релевантним. Після введення доз 50 мг/кг/добу (що еквівалентно 3-разовому значенню AUC клінічної концентрації) дослідники не відзначали жодних побічних реакцій, пов'язаних із терапією.</p>

ембріотоксичність	<p>Автори дослідження ембріофетальної токсичності у щурів відзначали свідчення токсичності для самок і тератогенності після введення доз 200 мг/кг/добу, а також зростання частоти раннього розсмоктування плода після введення доз 1000 мг/кг/добу. Тератогенність була явною і після введення доз 1000 мг/кг/добу. Дефекти розвитку плода вражали головний мозок, череп, очі, вуха, ніс, губи, піднебіння і кінцівки. Було неясно, чи зростання частоти розвитку дефектів плода після введення доз 1000 мг/кг/добу було зумовлене токсичністю для самки. Після введення доз 50 мг/кг/добу (що еквівалентно 4,6-разовому значенню AUC клінічної концентрації) дослідники не відзначали впливу на самку чи плід, пов'язаного з терапією. У ході дослідження ембріофетального розвитку у кролів тваринам вводили високі дози (750/375 мг/кг/добу), що перевищували максимальну переносиму дозу для цього виду. Після введення доз 200/99 мг/кг/добу токсичність для самки і плода ставала явною, а частота викиднів і розсмоктувань зростала. Після введення цієї дози зміни плода відзначали частіше, а після введення дози 40/20 мг/кг/добу – рідше. Загальна частота розвитку дефектів плода не зростала, проте стало явним незначне зростання частоти розвитку дефектів ребер після введення доз 40 мг/кг/добу (що еквівалентно 16-разовому значенню AUC клінічної концентрації). Після введення доз 40/20 мг/кг/добу (що еквівалентно 16-разовому значенню AUC клінічної концентрації) дослідники не відзначали впливу на самок чи плоди, пов'язаного з терапією.</p>
пренатальна і постнатальна токсичність	<p>Автори дослідження пре- і постнатального розвитку у щурів виявили чіткі свідчення токсичності для покоління F0 після введення доз 100 мг/кг/добу, при цьому виживаність посліду знижувалася на 4 день після народження. Дослідники не відзначали впливу на виживаність посліду, пов'язаного з терапією, на 21 день лактації, хоча маса тіла посліду у групі 100 мг/кг/добу зменшувалася у період лактації і після припинення годування груддю, на відміну від групи 50 мг/кг/добу (що еквівалентно 2,6-разовому значенню AUC клінічної концентрації). Дослідники не відзначали пов'язаного з терапією впливу на розвиток посліду, зпарювання чи репродуктивні параметри.</p>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<p>Дефекти розвитку посліду, відзначені після введення доз 200 і 1000 мг/кг, вражали головний мозок, череп, очі, ніс, губи, піднебіння і кінцівки. Токсичність для самки після введення доз 100 мг/кг/добу описували як смертність і дистоцію; розвиткову токсичність описували як незначне зменшення життєздатності посліду у перинатальному і постнатальному періодах, а також зменшення маси тіла посліду при народженні, що зберігалася і у дорослому віці.</p> <p>Даклатасвір клінічно впливав на самок після введення доз 50 і 200 мг/кг/добу, але жодним чином не впливав на їхній плід. Репродуктивний вплив на самців (зменшення маси простати / ячок і мінімальне зростання частоти розвитку деформації сперматозоїдів) відзначали після введення доз 200 мг/кг. Ці дози спричиняли і клінічно виражену токсичність. Значення NOAEL репродуктивної токсичності дорівнювало 50 мг/кг (AUC 51,8 $\mu\text{г}\cdot\text{год./мл}$) у самців і 200 мг/кг/добу (AUC 267 $\mu\text{г}\cdot\text{год./мл}$) у самок.</p> <p>Після введення доз 40/20 і 200/99 мг/кг/добу дослідники відзначали зростання частоти розвитку змін скелету плодів і посліду, а саме змін хребетного стовпа; частота таких змін плодів дорівнювала 4 і 7,2 %, відповідно, а посліду – 24 і 35 %, відповідно. Частота таких змін плодів і посліду з контрольної групи дорівнювала 1 і 4,3 %, відповідно.</p> <p>40/20 мг/кг: нижченаведені результати отримали у плодів з групи низької дози. У цій групі частота розвитку змін скелету плодів і посліду, а саме змін</p>

	хребетного стовпа дорівнювала 4 і 24 %, відповідно, у порівнянні з 1 % (плодів) і 4,3 % (посліду) з контрольної групи.
б) місцева переносимість	Дослідники оцінювали потенційну здатність даклатасвіра збільшувати чутливість шкіри, а також подразнювати шкіру та очі. Даклатасвір вважали речовиною, що спричиняє місцеву чутливість при визначенні на тканинах лімфатичного вузла <i>in vitro</i> . Автори дослідження подразнення шкіри кролів вважали даклатасвір речовиною, що не подразнює шкіру. Даклатасвір помірно подразнює очі.
7) додаткові дослідження токсичності:	Дослідження фототоксичності Автори визначення фототоксичності даклатасвіра <i>in vitro</i> на фібропластах мишей отримали деякі свідчення фототоксичного потенціалу, проте ці результати не підтвердилися у ході дослідження <i>in vivo</i> у щурів Лонг-Еванс, яким перорально вводили одноразові дози даклатасвіра до 100 мг/кг (що еквівалентно 7-разовому значенню AUC клінічної концентрації).
антигенність (утворення антитіл)	Первинну імунну відповідь на антиген, залежний від Т-клітин (гемоціанін моллюска <i>Megathura crenulata</i> [KLH]), оцінювали у всіх наявних видів тварин у ході валідованого визначення KLH-специфічних антитіл (комбінації IgA, IgM і IgG). На 35 і 36 тижні у самок відзначали пов'язане з препаратом зменшення (пригнічення на 55-65 % з урахуванням титрів у кінцевих точках) KLH-специфічної імунної відповіді після введення доз 150 мг/кг/добу. Відзначене зменшення імунної відповіді з часом затухало, проте це затухання в основному було зумовлене одночасним затуханням KLH-специфічної імунної відповіді у контрольних тварин. Аналіз цитокіну Дослідники не відзначали пов'язаного з препаратом впливу на сироваткові концентрації IL-8.
імунотоксичність	Незалежних досліджень імунотоксичності не проводили, проте кінцеві точки імунотоксичності (тобто, цитокіновий профіль сироватки та/або печінки, фенотипування кісткового мозку, сироваткові концентрації цитокіну чи медіаторів запалення, імуногістохімічний стан печінки та/або залежну від Т-клітин імунну відповідь на KLH) оцінювали у ході 4- та/або 9-місячних досліджень у мавп. Результати цієї оцінки не дозволили виявити жодних проблем з боку імунотоксичності, пов'язаних із даклатасвіром, окрім зменшення середньої сироваткової концентрації інтерлейкіну-8 (IL-8) на 16-17-тижнях 4-місячного дослідження у мавп. Ці реакції не вважали побічними чи значущими для оцінки безпеки даклатасвіра, оскільки вони не мали клінічної чи біологічної релевантності. Заявник зазначає, що зменшення рівнів IL-8, відзначене у ході 4-місячного дослідження у мавп, не вважали побічною чи клінічно / біологічно релевантною реакцією через загальну високу варіабельність рівнів IL-8, як правило, відзначавану у мавп, а також через відсутність жодної кореляції цих результатів з іншими рівнями цитокіну чи іншими токсикологічними результатами, що свідчили би про протизапальні зміни. Цей висновок підтверджують літературні дані, що свідчать про високу варіабельність фонових рівнів IL-8 у різних типів тварин, яку дослідники вважають прийнятною.
дослідження механізмів дії	Даклатасвір є інгібітором комплексу реплікації ВГС NS5A. NS5A є мультифункціональним протеїном, ключовими функціями якого є реплікація ВГС і модуляція клітинних сигнальних шляхів. Даклатасвір рекомендовано застосовувати у комбінації з іншими препаратами (асунапревіром, софосбувіром, PEGIFN α /рибавірином) для лікування пацієнтів із хронічною ВГС-інфекцією.

лікарська залежність	Досліджень залежності від препарату не надавали. Це є прийнятним, оскільки даклатасвір дуже незначно розподіляється у головному мозку, а автори опірних токсикологічних досліджень не виявили жодних взаємодій чи механізмів, пов'язаних із залежністю від препарату, а отже, й жодних свідчень його впливу на центральну нервову систему, при скринінгу вторинних фармакологічних параметрів.
токсичність метаболітів	Пов'язану з метаболітом токсичність після введення повторних доз достатньо оцінили у ході досліджень у собак і мавп, концентрація метаболіту у яких перевищувала концентрацію у людини. Метаболіт не відзначали у людини. Для оцінки хронічної токсичності вибрали мавп, оскільки їхній метаболізм <i>in vivo</i> був найрепрезентативнішим для людини.
токсичність домішок	Потенційні та/або виявлені домішки, що утворюються у процесі виробництва, достатньо оцінили <i>in vitro</i> за допомогою випробування Еймса та у ході 3-місячного дослідження токсичності після повторного введення щурам. Всі 8 досліджуваних домішок (BMS-976332, BMS-976333, BMS-800096, BMS-800706, BMS-802783, BMS-832634, BMT-000545 і BMT-009843) вважали токсикологічно кваліфікованими у межах чи вище меж запропонованої специфікації.
інше	Ключові результати дослідження гострого подразнення шкіри кролів дозволили оцінити подразнюючий потенціал випробуваного препарату на шкірі новозеландських білих кролів. 3-хвилинне і 1-годинне напівоклюзивне нанесення випробуваного препарату на неушкоджену шкіру одного кроля не спричинило свідчень подразнення шкіри. Одноразове 4-годинне напівоклюзивне нанесення випробуваного препарату на неушкоджену шкіру трьох кролів не спричинило жодних свідчень подразнення шкіри. Коефіцієнт первинного подразнення даклатасвіра дорівнює 0,0, тому його класифікували як речовину, що не подразнює шкіру кролів, за схемою класифікації Дрейза.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Автори доклінічних досліджень не виявили значних недоліків. Результати первинних фармакологічних досліджень даклатасвіра підтвердили його застосування за пропонуваними показаннями. Фармакологічні дослідження безпеки не виявили жодного клінічно релевантного впливу на серцево-судинну, центральну нервову чи респіраторну системи, окрім можливого підвищення артеріального тиску. Фармакокінетичні дані свідчать про можливу клінічну релевантність інгібування даклатасвіром транспортерів Р-глікопротеїну, протеїну резистентності раку молочної залози і транспортного поліпептиду органічних аніонів. Інгібітори СYP3A4 теж можуть збільшувати концентрацію даклатасвіра. Одночасне застосування асунапревіра може зменшувати концентрацію даклатасвіра. Автори досліджень токсичності після введення повторних доз даклатасвіра чи його комбінацій з іншими препаратами для лікування ВГС (асунапревіром, BMS-791325, PEGIFNa/рибавірином) мишам, щурам, собакам і мавпам не виявили жодного значного впливу, пов'язаного з препаратом, у клінічно релевантних концентраціях. Основними органами-мішенями були печінка, наднирники і кістковий мозок, але даклатасвір не демонстрував генотоксичного і канцерогенного потенціалу. Дослідження ембріофетального розвитку щурів і кролів свідчили про ембріотоксичність і розвиток дефектів плода після введення доз, токсичних для самки. Дефекти плода щурів вражали головний мозок, череп, очі, вуха, ніс, губи, піднебіння і кінцівки. Дефекти плода кролів вражали ребра. Межі дії, визначені з урахуванням значень AUC при відповідних значеннях NOAEL токсичності для самки і тератогенності, відповідали 4-разовій концентрації (у щурів) і 16-разовій концентрації (у кролів). Даних щодо застосування вагітним жінкам немає. Хоча тератогенність у тварин відзначали лише при багаторазовому перевищенні клінічної концентрації, у якості застережного заходу даклатасвір не рекомендується застосовувати

вагітним чи жінкам дітородного віку, які не вживають високоефективних заходів контрацепції. В Австралії для монотерапії даклатасвіром рекомендована категорія застосування у період вагітності В3. Для комбінації з рибавірином рекомендована категорія Х.

Доклінічні дослідження проводили у мишей, щурів, собак, кролів (ембріофетально) та яванських макак. Дослідження включали вивчення фармакології безпеки, вторинної фармакології, фармакокінетики / всмоктування, розподілу, метаболізму, виведення, токсичності після одноразового чи повторного введення, канцерогенності (2-річне дослідження у щурів і 6-місячне дослідження у трансгенних мишей), генотоксичності, репродуктивної токсичності, а також місцевої переносимості, імунотоксичності і фототоксичності.

У рамках вивчення фармакології безпеки дослідники оцінювали кардіотоксичність, токсичність для ЦНС і вплив на респіраторну систему після одноразового чи повторного введення (у формі монотерапії чи комбінації). Дослідження токсичності даклатасвіра проводили згідно вимог НЛП. Автори визначення *in vitro* оцінювали вплив препарату на рецептори, зв'язування з лігандами іонних каналів і відносно інгібування активності ферментів. Значущих сигналів з боку фармакології безпеки не виявили. У ході дослідження *in vivo* у кролів відзначали слабкі реакції з боку серцево-судинної системи у межах дії, що відповідали 91-разовому значенню Стах терапевтичної концентрації у людини. Даклатасвір добре зв'язувався з протеїнами (дослідники відзначали 95,1-99,5 % зв'язування у плазмі мишей, щурів, кролів, собак і мавп, і 95,6 % зв'язування у сироватці людини). Після в/в введення одноразових доз даклатасвіра швидко виводився у мишей (≈ 1 год.), а також у щурів, собак і мавп (значення $t_{1/2}$ дорівнювало 3,5-4,5 години). Результати досліджень розподілу свідчили, що даклатасвір переважно концентрується у печінці (що відповідає показанням). Рівноважний об'єм розподілу даклатасвіра перевищував відзначені загальні об'єми води у організмі, що свідчило про його екстраваскулярний розподіл. Подібні співвідношення концентрацій даклатасвіра у крові та плазмі людей і тварин, свідчили про переважний розподіл даклатасвіра у плазмі більшості видів. Дослідники виявили, що СУР3А4 є основним ферментом, відповідальним за метаболізм даклатасвіра і утворення метаболіту (первинного циркуляційного метаболіту у людини). Хоча у тварин відзначали інші численні метаболіти, унікальних для людини метаболітів так і не виявили.

Основні результати, відзначені для даклатасвіра у ході доклінічних досліджень, включали зміни параметрів печінки (зростання її маси і ферментної активності), а також зміни наднирників (гіпертрофію і вакуолізацію). Після введення щурам впродовж 1 місяця даклатасвір спричиняв лише мінімальні й оборотні зміни печінки, що включали незначне зростання сироваткових рівнів АЛТ і мінімальне зростання маси печінки без жодних гістологічних змін. Автори 6-місячного дослідження не відзначали явного впливу препарату на щурів.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Підпис: 
Прізвище: 



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):	НАТДАК (даклатасвіра дигідрохлориду таблетки 30 мг та 60 мг)			
2. Заявник	«Натко Фарма Лімітед»			
3. Виробник	«Натко Фарма Лімітед»			
4. Проведені дослідження	√	так* *дослідження біоеквівалентності згідно Настанов МОЗ України 42-7.2:2018 для генеричних препаратів	<input type="checkbox"/>	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний препарат			
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	«Маніпал АкуНова КМС Клінікал Фармакологї Юніт», код дослідження: 066-15			
6. Фаза клінічного випробування	Опірне дослідження біоеквівалентності			
7. Період проведення клінічного випробування	3 27 липня 2015 р. до 11 серпня 2015 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 30 Фактична: 29			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Первинна мета</u> Метою цього дослідження є порівняння біодоступності даклатасвіра після прийому натщесерце одноразової пероральної дози даклатасвіра гідрохлориду таблеток по 60 мг виробника «Натко Фарма Лімітед», Індія, та препарату Даклінза (даклатасвіра дигідрохлориду), таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 60 мг виробника «Брістоль-Майерс Сквібб Хаус», Аксбрідж Бізнес Парк, Сандерсон Роуд, Аксбрідж, Міддлсекс ЮБ8 1ДХ, Великобританія, здоровими дорослими добровольцями.</p> <p><u>Вторинна мета</u> Метою дослідження є моніторинг безпеки й переносимості одноразової дози даклатасвіра гідрохлориду таблеток по 60 мг після прийому натщесерце здоровими дорослими добровольцями.</p>			
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження є рандомізованим, відкритим, збалансованим, референтним повторним дослідженням біоеквівалентності у двох терапевтичних групах, з трьома періодами, трьома послідовностями після прийому натщесерце одноразової дози даклатасвіра дигідрохлориду таблеток по 60 мг виробництва «Натко Фарма Лімітед», Індія, і препарату Даклінза (даклатасвіра дигідрохлориду), таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 60 мг виробництва «Брістоль-Майерс Сквібб Хаус», Аксбрідж Бізнес Парк,			

	<p>Сандерсон Роуд, Аксбрідж, Міддлсекс, ЮБ8 1ДХ, Великобританія, здоровими дорослими добровольцями з 60-денним періодом виведення перед прийомом досліджуваних препаратів у рамках кожного терапевтичного періоду.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Нормальні здорові дорослі добровольці чоловічої та/або жіночої статі віком 18-45 років (включно), які надали письмову інформовану згоду і бажали взяти участь у дослідженні. • Індекс маси тіла добровольців становив від 18,50 до 30,00 кг/м² (включно). • Добровольці не демонстрували свідчень основних захворювань при скринінгу перед дослідженням, у анамнезі, під час фізикального огляду та за результатами лабораторних досліджень, проведених за 21 день до початку дослідження. • Під час скринінгу перед дослідженням добровольці демонстрували нормальні чи прийнятні результати лабораторних аналізів, або ж дослідники не вважали результати цих аналізів клінічно значущими для участі добровольців у дослідженні. • Добровольці демонстрували негативні результати визначення бета-ХГЛ (лише для жінок), алкоголю, наркотичних препаратів, вірусів гепатиту В і С, а також негативну реакцію чи відсутність антитіл до ВІЛ 1 та 2 типу і негативні результати антикардіоліпінового тесту на сифіліс. • Добровольці демонстрували нормальні результати 12-канальної ЕКГ. • Добровольці демонстрували нормальні результати рентгенографії грудної клітини, яку проводили впродовж 6 місяців до прийому першої дози. • Добровольці були вільними впродовж всього періоду дослідження. Вони були здатні розуміти дослідників і спілкуватися з персоналом клінічної дослідної установи. • Жінки дітородного віку мали погодитися вживати прийнятних заходів контрацепції, починаючи принаймні за 2 дні до початку застосування досліджуваних препаратів, впродовж усього дослідження і протягом 7 днів після прийому останньої дози досліджуваного препарату. Прийнятними методами контрацепції у рамках цього дослідження вважали подвійні бар'єрні методи, що включали комбінацію будь-яких двох таких засобів: діафрагми, презервативу, мідної внутрішньоматкової спіралі, тампону чи сперміциду. Партнери добровольців жіночої статі застосовували презервативи, вазектомію чи сперміцид – засоби, що не вважалися прийнятними для контролю народжуваності у рамках цього дослідження, але мали вживатися додатково до заходів контрацепції у жінок з метою додаткового захисту від зачаття.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Даклатасвіра дигідрохлориду таблетки по 30 мг, одноразова пероральна доза</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Даклінза® (даклатасвіра) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг, одноразова пероральна доза</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Всі добровольці погодилися не застосовувати жодних рецептурних чи безрецептурних препаратів (у тому числі вітамінів і препаратів природного походження), починаючи за 14 днів до початку дослідження, впродовж періоду 1 і протягом усього дослідження. Одночасне лікування, призначене</p>

	у період дослідження, описане у розділі 12.2.2.
16. Критерії оцінки ефективності	Дослідники проводили оцінку ефективності та аналізували результати всіх добровольців, які приймали дослідні препарати. Дослідники також аналізували зразки плазми добровольців, виключених з дослідження, проте такі результати не брали до уваги у фармакокінетичних розрахунках. Вони зазначені у окремій таблиці.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінку безпеки проводили до і після перевірки перед прийомом дози у день прийому у рамках кожного дослідного періоду. Життєві показники вимірювали при відборі зразків для аналізу безпеки після дослідження, якщо лише зразки для аналізу безпеки не відбирали під час останнього забору крові у ході дослідження.
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичний аналіз даклатасвіра проводили для 30 добровольців, а статистичний аналіз проводили для 29 добровольців за допомогою програмного забезпечення «WinNonlin 5.3» і «SAS®» для Windows, версії 9.2 («SAS Institute Inc.», Кері, Північна Кароліна, США).</p> <p>Первинні фармакокінетичні параметри оцінювали за значенням C_{max} та AUC_{0-t} даклатасвіра дигідрохлориду для випробуваного препарату (А) і референтного препарату (Б).</p> <p>Вторинні фармакокінетичні параметри включали $AUC_{0-\infty}$, t_{max}, $t_{1/2}$, λ_z і залишкову площу кривої даклатасвіра дигідрохлориду для випробуваного препарату (А) і референтного препарату (Б).</p> <p>Дослідники окремо розраховували середні арифметичні значення, стандартні відхилення, мінімальні, медіанні та максимальні значення, коефіцієнти варіації і середні геометричні значення фармакокінетичних параметрів та окремих концентрацій даклатасвіра дигідрохлориду для випробуваного препарату (А) і референтного препарату (Б).</p> <p>Дослідники використовували окрему модель «ANOVA» для аналізу кожного з цих фармакокінетичних параметрів. Ефект послідовності випробовували на рівні значущості 0,10, використовуючи пацієнтів, розташованих у послідовності середніх квадратів «ANOVA», у якості величини похибки. Всі інші основні ефекти випробовували на рівні значущості 0,05 у порівнянні з остаточною похибкою (похибкою середніх квадратів / MSE) «ANOVA» у якості величини похибки.</p> <p>Кожний аналіз відхилення включав розрахунок середніх значень найменших квадратів, різниці відкоригованих середніх значень у формулі і стандартної похибки, пов'язаної з цією різницею; t_{max} аналізували за допомогою моделі «ANOVA». Вищеописані аналізи проводили за відповідною процедурою за допомогою програмного забезпечення «SAS®», версії 9.2.</p> <p>Варіабельність логарифмічно трансформованого значення C_{max} референтного препарату для одного добровольця дорівнювала 27,23, що менше 30 %. Отже, 90 % довірчі інтервали для різниці середніх логарифмічно трансформованих значень C_{max} повинні відповідати межах (80,00-125,00 %), встановленим протоколом.</p> <p>Різниці середніх найменших квадратів розраховували для логарифмічно трансформованих значень C_{max} і AUC_{0-t}. Співвідношення середніх значень визначали у відсотках, розрахувавши антилогарифмічні значення різниць середніх найменших квадратів. Далі фіксували середні геометричні значення. Згідно результатів двох односторонніх випробувань біоеквівалентності 90 % довірчі інтервали для різниць середніх найменших квадратів параметрів C_{max} і AUC_{0-t} досліджуваних препаратів</p>

	розраховували за допомогою логарифмічно трансформованих даних. Довірчі інтервали визначали у відсотках за допомогою величин середніх найменших квадратів референтного препарату.																																																																																																																																																																																																																																																
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всі добровольці, які брали участь у дослідженні, були азіатами віком від 21 до 44 років (включно). Середній зріст добровольців дорівнював 166,9 см, а середня маса тіла дорівнювала 68,6 кг. Індекс маси тіла добровольців варіювався від 19,40 і 29,76 кг/м ² з середнім значенням 24,50 кг/м ² . Початкові демографічні характеристики добровольців зазначені у розділі 14.1.																																																																																																																																																																																																																																																
20. Результати ефективності	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="8">Фармакокінетичні параметри даклатавіра після прийому випробуваного препарату (А)</th> </tr> <tr> <th>Параметр</th> <th>t1/2 (год.)</th> <th>λZ (1/год.)</th> <th>tmax (год.)</th> <th>Cmax (нг/мл)</th> <th>Останнє AUC (год.*нг/мл)</th> <th>AUC INF_obs (год.*нг/мл)</th> <th>Остаток на площа</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>29</td> <td>29</td> <td>29</td> <td>29</td> <td>29</td> <td>29</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>Середнє</td> <td>11,401</td> <td>0,063</td> <td>1,527</td> <td>1414,731</td> <td>17367,390</td> <td>17980,560</td> <td>3,390</td> </tr> <tr> <td>Стандартне відхилення</td> <td>2,1382</td> <td>0,0119</td> <td>0,7830</td> <td>418,2708</td> <td>4714,5914</td> <td>4870,7720</td> <td>1,7165</td> </tr> <tr> <td>Мінімум</td> <td>7,508</td> <td>0,044</td> <td>0,500</td> <td>602,553</td> <td>9086,616</td> <td>9266,823</td> <td>1,055</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>11,172</td> <td>0,062</td> <td>1,500</td> <td>1482,087</td> <td>17016,261</td> <td>18261,878</td> <td>2,841</td> </tr> <tr> <td>Максимум</td> <td>15,824</td> <td>0,092</td> <td>4,000</td> <td>2357,913</td> <td>28944,222</td> <td>29727,238</td> <td>7,293</td> </tr> <tr> <td>КВ%</td> <td>18,75</td> <td>18,94</td> <td>51,29</td> <td>29,57</td> <td>27,15</td> <td>27,09</td> <td>50,63</td> </tr> <tr> <td>Геометричне</td> <td>11,208</td> <td>0,062</td> <td>1,367</td> <td>1347,599</td> <td>16745,473</td> <td>17335,787</td> <td>3,006</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="8">Фармакокінетичні параметри даклатавіра після першого прийому референтного препарату (Б1)</th> </tr> <tr> <th>Параметр</th> <th>t1/2 (год.)</th> <th>λZ (1/год.)</th> <th>tmax (год.)</th> <th>Cmax (нг/мл)</th> <th>Останнє AUC (год.*нг/мл)</th> <th>AUC INF_obs (год.*нг/мл)</th> <th>Остаток на площа</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>30</td> <td>30</td> <td>30</td> <td>30</td> <td>30</td> <td>30</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>Середнє</td> <td>11,462</td> <td>0,063</td> <td>1,626</td> <td>1469,712</td> <td>17762,654</td> <td>18371,098</td> <td>3,270</td> </tr> <tr> <td>Стандартне відхилення</td> <td>2,2992</td> <td>0,0123</td> <td>0,9820</td> <td>569,6278</td> <td>6227,6940</td> <td>6469,1207</td> <td>1,8301</td> </tr> <tr> <td>Мінімум</td> <td>7,725</td> <td>0,041</td> <td>0,750</td> <td>329,569</td> <td>2977,279</td> <td>3167,542</td> <td>1,124</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>11,435</td> <td>0,061</td> <td>1,250</td> <td>1461,410</td> <td>17807,641</td> <td>18669,875</td> <td>2,769</td> </tr> <tr> <td>Максимум</td> <td>16,776</td> <td>0,090</td> <td>6,000</td> <td>2899,666</td> <td>33941,348</td> <td>34854,352</td> <td>8,218</td> </tr> <tr> <td>КВ%</td> <td>20,06</td> <td>19,63</td> <td>60,40</td> <td>38,76</td> <td>35,06</td> <td>35,21</td> <td>55,97</td> </tr> <tr> <td>Геометричне</td> <td>11,246</td> <td>0,062</td> <td>1,463</td> <td>1346,638</td> <td>16420,682</td> <td>16978,735</td> <td>2,853</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="8">Фармакокінетичні параметри даклатавіра після другого прийому референтного препарату (Б2)</th> </tr> <tr> <th>Параметр</th> <th>t1/2 (год.)</th> <th>λZ (1/год.)</th> <th>tmax (год.)</th> <th>Cmax (нг/мл)</th> <th>Останнє AUC (год.*нг/мл)</th> <th>AUC INF_obs (год.*нг/мл)</th> <th>Остаток на площа</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>30</td> <td>30</td> <td>30</td> <td>30</td> <td>30</td> <td>30</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>Середнє</td> <td>11,995</td> <td>0,060</td> <td>1,485</td> <td>1529,212</td> <td>18523,297</td> <td>19379,362</td> <td>4,271</td> </tr> <tr> <td>Стандартне відхилення</td> <td>2,8450</td> <td>0,0115</td> <td>0,6355</td> <td>388,5987</td> <td>4074,5781</td> <td>4298,4958</td> <td>3,6592</td> </tr> <tr> <td>Мінімум</td> <td>8,246</td> <td>0,030</td> <td>0,750</td> <td>747,392</td> <td>12226,484</td> <td>12712,540</td> <td>1,049</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>11,473</td> <td>0,060</td> <td>1,250</td> <td>1554,368</td> <td>18132,112</td> <td>19199,466</td> <td>2,899</td> </tr> <tr> <td>Максимум</td> <td>23,311</td> <td>0,084</td> <td>3,000</td> <td>2560,676</td> <td>28169,668</td> <td>28532,004</td> <td>15,747</td> </tr> <tr> <td>КВ%</td> <td>23,72</td> <td>19,02</td> <td>42,81</td> <td>25,41</td> <td>22,00</td> <td>22,18</td> <td>85,68</td> </tr> <tr> <td>Геометричне</td> <td>11,730</td> <td>0,059</td> <td>1,372</td> <td>1478,952</td> <td>18090,751</td> <td>18911,813</td> <td>3,278</td> </tr> </tbody> </table>	Фармакокінетичні параметри даклатавіра після прийому випробуваного препарату (А)								Параметр	t1/2 (год.)	λZ (1/год.)	tmax (год.)	Cmax (нг/мл)	Останнє AUC (год.*нг/мл)	AUC INF_obs (год.*нг/мл)	Остаток на площа	N	29	29	29	29	29	29	29	Середнє	11,401	0,063	1,527	1414,731	17367,390	17980,560	3,390	Стандартне відхилення	2,1382	0,0119	0,7830	418,2708	4714,5914	4870,7720	1,7165	Мінімум	7,508	0,044	0,500	602,553	9086,616	9266,823	1,055	Медіана	11,172	0,062	1,500	1482,087	17016,261	18261,878	2,841	Максимум	15,824	0,092	4,000	2357,913	28944,222	29727,238	7,293	КВ%	18,75	18,94	51,29	29,57	27,15	27,09	50,63	Геометричне	11,208	0,062	1,367	1347,599	16745,473	17335,787	3,006	Фармакокінетичні параметри даклатавіра після першого прийому референтного препарату (Б1)								Параметр	t1/2 (год.)	λZ (1/год.)	tmax (год.)	Cmax (нг/мл)	Останнє AUC (год.*нг/мл)	AUC INF_obs (год.*нг/мл)	Остаток на площа	N	30	30	30	30	30	30	30	Середнє	11,462	0,063	1,626	1469,712	17762,654	18371,098	3,270	Стандартне відхилення	2,2992	0,0123	0,9820	569,6278	6227,6940	6469,1207	1,8301	Мінімум	7,725	0,041	0,750	329,569	2977,279	3167,542	1,124	Медіана	11,435	0,061	1,250	1461,410	17807,641	18669,875	2,769	Максимум	16,776	0,090	6,000	2899,666	33941,348	34854,352	8,218	КВ%	20,06	19,63	60,40	38,76	35,06	35,21	55,97	Геометричне	11,246	0,062	1,463	1346,638	16420,682	16978,735	2,853	Фармакокінетичні параметри даклатавіра після другого прийому референтного препарату (Б2)								Параметр	t1/2 (год.)	λZ (1/год.)	tmax (год.)	Cmax (нг/мл)	Останнє AUC (год.*нг/мл)	AUC INF_obs (год.*нг/мл)	Остаток на площа	N	30	30	30	30	30	30	30	Середнє	11,995	0,060	1,485	1529,212	18523,297	19379,362	4,271	Стандартне відхилення	2,8450	0,0115	0,6355	388,5987	4074,5781	4298,4958	3,6592	Мінімум	8,246	0,030	0,750	747,392	12226,484	12712,540	1,049	Медіана	11,473	0,060	1,250	1554,368	18132,112	19199,466	2,899	Максимум	23,311	0,084	3,000	2560,676	28169,668	28532,004	15,747	КВ%	23,72	19,02	42,81	25,41	22,00	22,18	85,68	Геометричне	11,730	0,059	1,372	1478,952	18090,751	18911,813	3,278
Фармакокінетичні параметри даклатавіра після прийому випробуваного препарату (А)																																																																																																																																																																																																																																																	
Параметр	t1/2 (год.)	λZ (1/год.)	tmax (год.)	Cmax (нг/мл)	Останнє AUC (год.*нг/мл)	AUC INF_obs (год.*нг/мл)	Остаток на площа																																																																																																																																																																																																																																										
N	29	29	29	29	29	29	29																																																																																																																																																																																																																																										
Середнє	11,401	0,063	1,527	1414,731	17367,390	17980,560	3,390																																																																																																																																																																																																																																										
Стандартне відхилення	2,1382	0,0119	0,7830	418,2708	4714,5914	4870,7720	1,7165																																																																																																																																																																																																																																										
Мінімум	7,508	0,044	0,500	602,553	9086,616	9266,823	1,055																																																																																																																																																																																																																																										
Медіана	11,172	0,062	1,500	1482,087	17016,261	18261,878	2,841																																																																																																																																																																																																																																										
Максимум	15,824	0,092	4,000	2357,913	28944,222	29727,238	7,293																																																																																																																																																																																																																																										
КВ%	18,75	18,94	51,29	29,57	27,15	27,09	50,63																																																																																																																																																																																																																																										
Геометричне	11,208	0,062	1,367	1347,599	16745,473	17335,787	3,006																																																																																																																																																																																																																																										
Фармакокінетичні параметри даклатавіра після першого прийому референтного препарату (Б1)																																																																																																																																																																																																																																																	
Параметр	t1/2 (год.)	λZ (1/год.)	tmax (год.)	Cmax (нг/мл)	Останнє AUC (год.*нг/мл)	AUC INF_obs (год.*нг/мл)	Остаток на площа																																																																																																																																																																																																																																										
N	30	30	30	30	30	30	30																																																																																																																																																																																																																																										
Середнє	11,462	0,063	1,626	1469,712	17762,654	18371,098	3,270																																																																																																																																																																																																																																										
Стандартне відхилення	2,2992	0,0123	0,9820	569,6278	6227,6940	6469,1207	1,8301																																																																																																																																																																																																																																										
Мінімум	7,725	0,041	0,750	329,569	2977,279	3167,542	1,124																																																																																																																																																																																																																																										
Медіана	11,435	0,061	1,250	1461,410	17807,641	18669,875	2,769																																																																																																																																																																																																																																										
Максимум	16,776	0,090	6,000	2899,666	33941,348	34854,352	8,218																																																																																																																																																																																																																																										
КВ%	20,06	19,63	60,40	38,76	35,06	35,21	55,97																																																																																																																																																																																																																																										
Геометричне	11,246	0,062	1,463	1346,638	16420,682	16978,735	2,853																																																																																																																																																																																																																																										
Фармакокінетичні параметри даклатавіра після другого прийому референтного препарату (Б2)																																																																																																																																																																																																																																																	
Параметр	t1/2 (год.)	λZ (1/год.)	tmax (год.)	Cmax (нг/мл)	Останнє AUC (год.*нг/мл)	AUC INF_obs (год.*нг/мл)	Остаток на площа																																																																																																																																																																																																																																										
N	30	30	30	30	30	30	30																																																																																																																																																																																																																																										
Середнє	11,995	0,060	1,485	1529,212	18523,297	19379,362	4,271																																																																																																																																																																																																																																										
Стандартне відхилення	2,8450	0,0115	0,6355	388,5987	4074,5781	4298,4958	3,6592																																																																																																																																																																																																																																										
Мінімум	8,246	0,030	0,750	747,392	12226,484	12712,540	1,049																																																																																																																																																																																																																																										
Медіана	11,473	0,060	1,250	1554,368	18132,112	19199,466	2,899																																																																																																																																																																																																																																										
Максимум	23,311	0,084	3,000	2560,676	28169,668	28532,004	15,747																																																																																																																																																																																																																																										
КВ%	23,72	19,02	42,81	25,41	22,00	22,18	85,68																																																																																																																																																																																																																																										
Геометричне	11,730	0,059	1,372	1478,952	18090,751	18911,813	3,278																																																																																																																																																																																																																																										

KB(%) = KB% для одного добровольця
 L = нижня межа діапазону прийнятності
 U = верхня межа діапазону прийнятності
 Примітка: обидва періоди прийому референтного препарату завершили по 30 добровольців. Дані цих добровольців використовували для аналізу sWRi визначення C_{max} даклтасвіра.

Варіабельність логарифмічно трансформованих значень C_{max} референтного препарату для одного добровольця дорівнювала 27,23, що менше 30 %. Отже, 90 % довірчі інтервали різниць середніх логарифмічно трансформованих значень C_{max} повинні відповідати межам (80,00-125,00 %), встановленим протоколом.

Резюме параметрів біоеквівалентності даклтасвіра				
Параметр	Середнє значення найменших квадратів (LSM)		Співвідн.	90 % ДІ для LSMR
	Випробуваний препарат (А) (N = 29)	Референтний препарат (Б) (N = 58)		
C _{max} (нг/мл)	1351,178	1430,183	94,48	(83,10, 107,40)
AUC _{0-t} (нг·год./мл)	16804,165	17417,110	96,48	(87,13, 106,83)
AUC _{0-∞} (нг·год./мл)	17397,626	18112,052	96,06	(86,64, 106,50)

21. Результати безпеки

Оцінка безпеки

Життєві показники (артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, частоту дихання і температуру у ротовій порожнині) вимірювали до і після реєстрації добровольців, перед прийомом дози у день прийому і через 02,00, 04,00, 06,00, 08,00, 10,00, 12,00, 24,00, 36,00*, 48,00* і 60,00* годин після прийому дози у рамках кожного дослідного періоду. Вимірювання життєвих показників проводили при відборі зразків для аналізу безпеки після дослідження, якщо лише зразки для аналізу безпеки не відбирали під час останнього відбору крові у ході дослідження. Всі ці вимірювання (окрім визначень життєвих показників у день реєстрації і після прийому дози) завершували планово впродовж ±01,00 години, щоб виключити одночасний відбір запланованих зразків чи прийом їжі. Фактичний час вимірювання фіксували у медичних картках добровольців.


Учасників питали про їхнє самопочуття до і після реєстрації, перед прийомом дози у день прийому і приблизно через 02,00, 04,00, 06,00, 08,00, 10,00, 12,00, 24,00, 36,00*, 48,00* і 60,00* годин після прийому дози у рамках кожного дослідного періоду. Учасників питали про їхнє самопочуття і при відборі зразків для аналізу безпеки після дослідження, якщо лише зразки для аналізу безпеки не відбирали під час останнього відбору крові у ході дослідження.

**Візит до амбулаторії*

У ході всього дослідження лікарі проводили моніторинг добровольців щодо розвитку побічних реакцій. У кінці дослідження вони проводили оцінку безпеки, у тому числі й за допомогою гематологічного та клінічного біохімічного аналізу.

Вісім (26,7 %) з 30 добровольців, які брали участь у дослідженні, відзначали одинадцять випадків побічних реакцій.

Із цих 11 випадків побічних реакцій 5 випадків вважали можливо пов'язаними з випробуванням препаратом, 2 випадки – ймовірно

	<p>пов'язаними, а 4 випадки – малоймовірно пов'язаними.</p> <p>Перебіг всіх 11 випадків побічних реакцій оцінювали як легкий.</p> <table border="1" data-bbox="523 241 1479 676"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Тяжкість</th> <th colspan="3">Прийом останньої дози</th> </tr> <tr> <th>Випробуваного препарату (А)</th> <th>Референтного препарату (Б)</th> <th>Безпека після прийому дози, відхилення лабораторних показників / популяція безпеки</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>29</td> <td>60</td> <td>30*</td> </tr> <tr> <td>Тяжкі</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Середньої тяжкості</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Легкі</td> <td>02 (6,9 %)</td> <td>05 (8,3 %)</td> <td>04 (13,3 %)</td> </tr> <tr> <td>Всього</td> <td>02 (6,9 %)</td> <td>05 (8,3 %)</td> <td>04 (13,3 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Примітка: * оскільки відхилення лабораторних показників після дослідження не можна було віднести до наслідків якоїсь конкретної терапії, N вважали рівним 30 (популяція безпеки).</p>	Тяжкість	Прийом останньої дози			Випробуваного препарату (А)	Референтного препарату (Б)	Безпека після прийому дози, відхилення лабораторних показників / популяція безпеки	N	29	60	30*	Тяжкі	-	-	-	Середньої тяжкості	-	-	-	Легкі	02 (6,9 %)	05 (8,3 %)	04 (13,3 %)	Всього	02 (6,9 %)	05 (8,3 %)	04 (13,3 %)
Тяжкість	Прийом останньої дози																											
	Випробуваного препарату (А)	Референтного препарату (Б)	Безпека після прийому дози, відхилення лабораторних показників / популяція безпеки																									
N	29	60	30*																									
Тяжкі	-	-	-																									
Середньої тяжкості	-	-	-																									
Легкі	02 (6,9 %)	05 (8,3 %)	04 (13,3 %)																									
Всього	02 (6,9 %)	05 (8,3 %)	04 (13,3 %)																									
22. Висновок (заклучення)	<p>Варіабельність логарифмічно трансформованих значень St_{max} референтного препарату для одного добровольця дорівнювала 27,23, що менше 30 %. Отже, 90 % довірчі інтервали різниць середніх логарифмічно трансформованих значень St_{max} повинні відповідати межах (80,00-125,00 %), встановленим у протоколі.</p> <p>Значення LSMR St_{max} даклатасвіра (виміряні дані) дорівнювало 94,48 з 90 % ДІ (83,10, 107,40). Значення LSMR AUC_{0-t} даклатасвіра (виміряні дані) дорівнювало 96,48 з 90 % ДІ (87,13, 106,83). Значення LSMR AUC_{0-∞} даклатасвіра (виміряні дані) дорівнювало 96,06 з 90 % ДІ (86,64, 106,50). Точкові оцінки (співвідношення середніх геометричних значень T/R) St_{max} і AUC_{0-t} відповідали межах визначення біоеквівалентності (80,00-125,00 %).</p> <p>Значення 90 % ДІ LSMR AUC_{0-t} і AUC_{0-∞} випробуваного препарату (А) і референтного препарату (Б) відповідали межах прийнятності 80,00-125,00 %. Значення 90 % ДІ LSMR St_{max} випробуваного препарату (А) і референтного препарату (Б) відповідали межах прийнятності 80,00-125,00 %.</p> <p>З урахуванням результатів оцінки побічних реакцій, клінічної лабораторної оцінки та оцінки життєвих показників дослідники дійшли висновку про добру переносимість і безпеку випробуваного препарату (А) і референтного препарату (Б).</p>																											
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис:</p> <p>Прізвище: </p> 