

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 IV)

ЗВІТ ПРО КЛІНІЧНЕ ВИПРОБУВАННЯ

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	АКЛОГЕРП 200 (Ацикловір, таблетки по 200 мг)											
2. Заявник	Ауробіндо Фарма Лімітед, Індія											
3. Виробник.	Ауробіндо Фарма Лімітед, Формулейшин, Юніт-ХV, Індія											
4. Проведені дослідження:	1 [Дослідження Біоеквівалентності натщесерце]	так	1 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	Відкрите, рандомізоване, з двома схемами лікування, двопослідовне, двоперіодне, перехресне дослідження біодоступності при пероральному застосуванні однократної дози Ацикловір БФ, таблетки по 200 мг, (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед, Формулейшин, Юніт-ХV, Індія та Зовіракс (Ацикловір), таблетки по 200 мг (Препарат порівняння) виробництва компанії «Глаксосміткляйн Лабораторія, Франція» у 48 здорових дорослих добровольців натщесерце.											
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження № 226-18 з 25.05.2018 по 04.06.2018											
7. Період проведення клінічного випробування	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Період</th> <th>Дата початку</th> <th>Дата завершення</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>25.05.2018</td> <td>28.05.201</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>01.06.2018</td> <td>04.06.201</td> </tr> </tbody> </table>			Період	Дата початку	Дата завершення	I	25.05.2018	28.05.201	II	01.06.2018	04.06.201
Період	Дата початку	Дата завершення										
I	25.05.2018	28.05.201										
II	01.06.2018	04.06.201										
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія.											

9. Кількість досліджуваних пацієнтів	Заплановано: 48 + 02 здорових добровольців в режимі очікування 45 добровольців завершили дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти швидкість та ступінь всмоктування лікарського засобу Ацикловір БФ, таблетки по 200 мг (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед, Формулейшин, Юніт-ХV, Індія та лікарського засобу Зовіракс® (Ацикловір), таблетки по 200 мг (Препарат порівняння) виробництва компанії «Глаксосміткляйн Лабораторія, Франція».
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з двома схемами лікування, двопослідовне, двоперіодне, перехресне дослідження біодоступності при пероральному застосуванні однократної дози Ацикловір БФ, таблетки по 200 мг, (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед, Формулейшин, Юніт-ХV, Індія та Зовіракс (Ацикловір), таблетки по 200 мг (Препарат порівняння) виробництва компанії «Глаксосміткляйн Лабораторія, Франція» у 48 здорових дорослих добровольців натщесерце.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Здорові, дорослі добровольці віком від 18 до 45 років (обидва значення включно). • Індекс маси тіла в діапазоні 18,50-29,90 кг/м² (обидва значення включно). • Відсутність маркерів захворювання на ВІЛ 1 і 2, вірус гепатиту В і С. • Відсутність серйозних захворювань або клінічно значущих відхилень від норми лабораторних показників при лабораторному обстеженні, історії хвороби, системному та фізичному обстеженні під час скринінгу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: Ацикловір, таблетки по 200 мг Спосіб застосування: Перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння: Зовіракс® (Ацикловір), таблетки по 200 мг Спосіб застосування: Перорально
15. Супутня терапія	Наскільки відомо лікареві, за винятком досліджуваного лікарського засобу, що застосовувався в дні дослідження, пацієнти, які закінчили дослідження утримувались від використання будь-яких інших лікарських засобів (як рецептурних, так і безрецептурних), особливо за 14 днів до реєстрації в період I під час всього періоду дослідження. Усіх пацієнтів опитували щодо застосування супутніх лікарських засобів до реєстрації у кожному періоді дослідження, і жоден із добровольців не давав/приймав жодних супутніх лікарських засобів протягом усього періоду дослідження.
16. Критерії оцінки	Досліджуваний лікарський засіб (Д) вважається біоеквівалентним

ефективності препарату порівняння, якщо 90% ДІ (довірчий інтервал) для геометричних середніх коефіцієнтів найменших квадратичних Lп-перетворених параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ ацикловіру знаходяться в прийнятих межах 80,00-125,00%.

17. Критерії оцінки безпеки	Монітори нг життєво важливих ознак	Артеріальний тиск, частота пульсу та температура ротової порожнини будуть вимірюватися в положенні сидячи	Реєстрація, до введення лікарського засобу (0.00) і виписки (48.00)
		Артеріальний тиск і частота пульсу	2.00, 6.00, артеріальний тиск і частота пульсу через 12.00, 24.00 і 36.00 годин після введення дози
	Моніторинг побічних реакцій (анкета самопочуття добровольця)		Реєстрація, перед введенням дози (0.00), 2.00, 6.00, 12.00, 24.00, 36.00 і 48.00 годин після введення дози).

18. Статистичні методи
 Для ацикловіру були розраховані зведені статистичні дані, ANOVA, 90% довірчий інтервал, аналіз співвідношень, варіабельність пацієнтів та статистична сила дослідження.
 Для ацикловіру розраховували середні геометричні значення та співвідношення середніх значень C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$.
 Аналіз ANOVA був розрахований для нетрансформованих і ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$.
 Аналіз співвідношення був розрахований для нетрансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ даних ацикловіру.
 Усі статистичні аналізи ацикловіру проводили за допомогою PROC GLM SAS® випуску 9.4 (SAS Інститут Інк., США).

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)
 Вік (роки): 21 – 45
 Вага (кг): 51.1-85.0.
 Зріст (см): 154.0-188.0.
 ІМТ (кг/м²): 18.56-29.76.

20. Результати ефективності

Параметр	Lп-трансформовані дані					
	Середнє геометричне		Співвідношення (Д/П) %	90% довірчий інтервал	Коефіцієнт варіації відносно один одного (%)	Статистична сила дослідження (%)
	Досліджуваний лікарський засіб -Д	Препарат порівняння (П)				
C_{max}	453,5964	452,8505	100,16	92,69-108,24.	22,1	100
AUC_{0-t}	2697,1948	2627,9174	102,64	95,41-110,41.	20,8	100
$AUC_{0-\infty}$	2831,1946	2760,0185	102,58	95,62-	20,0	100

				110,05.		
--	--	--	--	---------	--	--

21. Результати безпеки

90% довірчий інтервали для середніх геометричних значень отримані методом найменших квадратів ln-трансформованих даних C_{max} (92.69% – 108.24%), AUC_{0-t} (95.41-110.41) і $AUC_{0-\infty}$ (95.62-110.05) ацикловіру були в прийнятному діапазоні біоеквівалентності (80.00-125.00%).

22. Висновок

Одна (01) побічна реакція була зареєстрована у одного (01) пацієнта протягом усього дослідження. Пацієнт № S36 мав ненормальні дані лабораторних показників під час скринінгу після дослідження. Побічна реакція (зниження рівня гемоглобіну в крові - 8,70 г%) була зареєстрована за відхилення від норми лабораторних показників 04.06.18. За пацієнтом спостерігали щодо його ПР і ПР була усунена (11,50 г%) 26.06.18.

Заявник (Власник реєстраційного посвідчення)

Згідно з результатами, Ацикловір БФ, таблетки по 200 мг, (Досліджуваний лікарський засіб) виробництва Ауробіндо Фарма Лімітед, Формулейшин, Юніт-ХV, Індія є біоеквівалентним лікарському засобу Зовіракс® (Ацикловір), таблетки по 200 мг (Препарат порівняння) виробництва компанії «Глаксосмітклійн Лабораторія, Франція», в умовах застосування натщесерце.

Ауробіндо Фарма Лтд, Індія



Для Ауробіндо Фарма Лтд

М.В.В. Мадху
Старший науковий співробітник відділу нормативно-правової роботи

(П.І.Б)

Annex 30
to the Procedure for Carrying out of an Examination of
Registration Materials for Medicinal Products,
Submitted for the State Registration (Re-registration), as
well as Examination of the Materials on Amendment of
Registration Materials during the Period of Validity of
Marketing Authorization (clause 4 of the section IV)

Clinical Study Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorization number, if any):	ACLOHERP 200 (Aciclovir Tablets 200 mg)									
2. Applicant	Aurobindo Pharma Limited, India									
3. Manufacturer	Aurobindo Pharma Limited, Formulation Unit-XV, India									
4. Studies performed:	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">1 [BE Study]</td> <td style="width: 10%;">yes</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">1</td> <td style="width: 10%;">no</td> <td style="width: 30%;">If no, please substantiate</td> </tr> </table>	1 [BE Study]	yes	1	no	If no, please substantiate				
1 [BE Study]	yes	1	no	If no, please substantiate						
1) type of medicinal product, according to which the registration was performed or is being planned	Generic application									
5. Title of the clinical study (in full), coded No. of the clinical study	<p>An open label, randomized, two-treatment, two-sequence, two-period, crossover, single-dose, oral bioequivalence study of Aciclovir Tablets BP 200 mg (Test) of Aurobindo Pharma Limited, Formulation Unit-XV, India and Zovirax (Aciclovir) 200 mg Tablets (Reference) of Glaxosmithkline Laboratory, France in 48 healthy, adult, human subjects under fasting conditions.</p> <p>Study No. 226-18</p>									
6. Clinical study phase	25.05.2018 to 04.06.2018									
7. Period of performance of the clinical trial	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">Period</th> <th style="width: 40%;">Start Date</th> <th style="width: 40%;">End Date</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">I</td> <td style="text-align: center;">25.05.2018</td> <td style="text-align: center;">28.05.2018</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">II</td> <td style="text-align: center;">01.06.2018</td> <td style="text-align: center;">04.06.2018</td> </tr> </tbody> </table>	Period	Start Date	End Date	I	25.05.2018	28.05.2018	II	01.06.2018	04.06.2018
Period	Start Date	End Date								
I	25.05.2018	28.05.2018								
II	01.06.2018	04.06.2018								
8. Countries, where the clinical study was performed	India.									

9. Number of studied subjects	Planned: 48 + 02 stand-by subjects. 45 subjected completed the study.									
10. Goals and secondary goals of the clinical study	To compare the rate and extent of absorption of Aciclovir Tablets BP 200 mg (Test) of Aurobindo Pharma Limited, Formulation Unit-XV, India with that of Zovirax® (Aciclovir) 200 mg Tablets (Reference) of GlaxoSmithKline Laboratory, France.									
11. Clinical study design	An open label, randomized, two-treatment, two-sequence, two-period, crossover, single-dose, oral bioequivalence study of Aciclovir Tablets BP 200 mg (Test) of Aurobindo Pharma Limited, Formulation Unit-XV, India and Zovirax (Aciclovir) 200 mg Tablets (Reference) of Glaxosmithkline Laboratory, France in 48 healthy, adult, human subjects under fasting conditions.									
12. Main criteria for inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Healthy, adult, human subjects within the age range of 18-45 years (inclusive of both). • A body mass index within a range of 18.50-29.90 kg/m² (inclusive of both). • Absence of disease markers of HIV 1 & 2, hepatitis B & C virus. • Absence of significant disease or clinically significant abnormal laboratory values on laboratory evaluation, medical history, systemic and physical examination during the screening. 									
13. Studied medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Test product: Aciclovir Tablets 200 mg</p> <p>Method of administration: Oral</p>									
14. Reference product, dose, method of administration, efficiency	<p>Reference product: Zovirax® (Aciclovir) Tablets 200 mg</p> <p>Method of administration: Oral</p>									
15. Concomitant treatment	<p>To the physician's knowledge, with the exception of the study drug administered on study days, subjects who completed the study refrained from using any medicines (either prescription or over-the-counter drugs) particularly 14 days before the Period-I check-in and for the entire duration of the study.</p> <p>All the subjects were queried regarding the concomitant medication prior to check-in of each study period and none of the subject were given/taken any concomitant medication during the entire duration of the study.</p>									
16. Effectiveness evaluation criteria	The test product (T) is considered as bioequivalent to the reference product if the 90% CI (Confidence interval) for geometric least square mean ratios of Ln-transformed parameters C _{max} , AUC _{0-t} and AUC _{0-∞} of Aciclovir falls within the acceptance range of 80.00 -125.00%.									
17. Safety evaluation criteria	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td data-bbox="523 1621 715 1845" rowspan="2">Vital Signs monitoring</td> <td data-bbox="715 1621 1098 1733">Blood pressure, pulse rate and oral temperature will be done in sitting posture</td> <td data-bbox="1098 1621 1495 1733">Check-in, pre-dose (0.00) and check out (48.00)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1733 1098 1845">Blood pressure and pulse rate</td> <td data-bbox="1098 1733 1495 1845">2.00, 6.00, Blood pressure and pulse rate 12.00, 24.00 and 36.00 hours post-dose</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="523 1845 1098 1953">Adverse event monitoring (subject well-being questionnaire)</td> <td data-bbox="1098 1845 1495 1953">Check-in, pre-dose (0.00), 2.00, 6.00, 12.00, 24.00, 36.00 and 48.00 hours post-dose).</td> </tr> </table>		Vital Signs monitoring	Blood pressure, pulse rate and oral temperature will be done in sitting posture	Check-in, pre-dose (0.00) and check out (48.00)	Blood pressure and pulse rate	2.00, 6.00, Blood pressure and pulse rate 12.00, 24.00 and 36.00 hours post-dose	Adverse event monitoring (subject well-being questionnaire)		Check-in, pre-dose (0.00), 2.00, 6.00, 12.00, 24.00, 36.00 and 48.00 hours post-dose).
Vital Signs monitoring	Blood pressure, pulse rate and oral temperature will be done in sitting posture	Check-in, pre-dose (0.00) and check out (48.00)								
	Blood pressure and pulse rate	2.00, 6.00, Blood pressure and pulse rate 12.00, 24.00 and 36.00 hours post-dose								
Adverse event monitoring (subject well-being questionnaire)		Check-in, pre-dose (0.00), 2.00, 6.00, 12.00, 24.00, 36.00 and 48.00 hours post-dose).								

18. Statistical methods

Summary statistics, ANOVA, 90% confidence interval, ratio analysis, intra subject variability and power were calculated for Aciclovir.

Geometric means and ratio of means of C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ were calculated for Aciclovir.

ANOVA was computed for un-transformed and ln-transformed pharmacokinetic parameters of C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$.

Ratio Analysis was computed for un-transformed pharmacokinetic parameters of C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ of Aciclovir data.

All statistical analyses for Aciclovir were performed using PROC GLM of SAS® Release 9.4 (SAS Institute Inc., USA).

Age (years): 21 – 45

Weight (Kgs): 51.1-85.0

Height (cm): 154.0-188.0

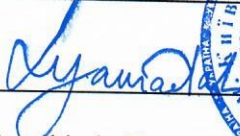

BMI (Kg/m^2): 18.56-29.76

19. Demographic indexes of the studied population (sex, age, race, etc.)

20. Effectiveness results

Parameters	Ln-transformed Data					
	Geometric Mean		(T/R) Ratio %	90% Confidence Interval	Intra Subject CV (%)	Power (%)
	Test-T	Reference -R				
C_{max}	453.5964	452.8505	100.16	92.69-108.24	22.1	100
AUC_{0-t}	2697.1948	2627.9174	102.64	95.41-110.41	20.8	100
$AUC_{0-\infty}$	2831.1946	2760.0185	102.58	95.62-110.05	20.0	100

The 90% confidence intervals for geometric least square means of ln-transformed data of C_{max} (92.69% – 108.24%), AUC_{0-t} (95.41-110.41) and $AUC_{0-\infty}$ (95.62-110.05) of Aciclovir were within the bioequivalence acceptance range (80.00-125.00%).

21. Safety results	One (01) adverse event was reported by one (01) subjects during the entire duration of the study. Subject No. S36 had abnormal laboratory value during post-study evaluations. Adverse event (Blood Hemoglobin decreased-8.70 g%) was recorded for the abnormal laboratory value on 04/06/18. The subject was followed up for his AE and the AE was resolved (11.50 g%) on 26/06/18.
22. Conclusion	Based on the results, Aciclovir Tablets BP 200 mg (Test) of Aurobindo Pharma Limited, Formulation Unit-XV, India is bioequivalent to Zovirax® (Aciclovir) 200 mg Tablets (Reference) of GlaxoSmithKline Laboratory, France, under fasting conditions.
Applicant (owner of the registration certificate)	<p>Aurobindo Pharma Ltd, India</p> <p> (signature)</p> <p>For Aurobindo Pharma Ltd</p> <p>M.V.V Madhu Sr. Scientist - Regulatory Affairs Dept</p> <p>(full name)</p> 


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):	АКЛОГЕРП таблетки по 200 мг або по 400 мг; по 5 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб, однокомпонентний				
2) проведені дослідження	о	так	√	ні	якщо ні, обґрунтувати
Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб					
2. Фармакологія:	Не застосовується				
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується				
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується				
3) фармакологія безпеки	Не застосовується				
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується				
3. Фармакокінетика: Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується				
2) всмоктування	Не застосовується				
3) розподіл	Не застосовується				
4) метаболізм	Не застосовується				
5) виведення	Не застосовується				
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується				
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується				

4. Токсикологія: Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Не застосовується
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується
6) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується

інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	В зв'язку з тим, що даний лікарський засіб є генеричним, тому не потребує проведення ніяких клінічних досліджень.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) <u>Барчаківська Тетяна Миколаївна</u> (П. І. Б.)