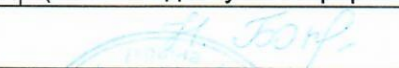



**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	<b>Еверолімус-Тева</b> лікарська форма та дозування: таблетки по 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так ні X якщо ні, обґрунтувати Згідно вимог міжнародних керівництв та українського законодавства до даного типу лікарського засобу (генеричний) результати власних доклінічних досліджень не вимагаються та представлені відповідними даними опублікованої наукової літератури (загальнодоступна інформація).
<b>2. Фармакологія:</b>	
1) первинна фармакодинаміка	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
2) вторинна фармакодинаміка	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3) фармакологія безпеки	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4) фармакодинамічні взаємодії	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
<b>3. Фармакокінетика:</b>	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
2) всмоктування	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3) розподіл	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4) метаболізм	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
5) виведення	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства

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

антигенність (утворення антитіл)	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
імунотоксичність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
дослідження механізмів дії	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
лікарська залежність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
токсичність метаболітів	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
токсичність домішок	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
інше	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Згідно вимог міжнародних керівництв та українського законодавства до даного типу лікарського засобу (генеричний) результати власних доклінічних досліджень не вимагаються та представлені відповідними даними опублікованої наукової літератури (загальнодоступна інформація).
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">   <u>Бондар Н.М.</u>  <u>Менеджер з регуляторних проектів ТОВ «Тева Україна»</u> </p>
	<p style="text-align: center;">   <u>Кухарська О.С.</u>  <u>Керівник регуляторного відділу ТОВ «Тева Україна»</u> </p> <p><u>Дата:</u> 06 листопада 2024 р.</p>

### Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>Еверолімус-Тева</b> лікарська форма та дозування: таблетки по 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг (назва в дослідженні біоеквівалентності: Еверолімус, таблетки по 10 мг)
2. Заявник	Заявник в Україні: ТОВ «Тева Україна»
3. Виробник	ПЛІВА Хрватска д.о.о. (Хорватія) (PLIVA Hrvatska d.o.o. (Croatia) (Виробництво за повним циклом.)
4. Проведені дослідження:	X так <input type="checkbox"/> ні Якщо ні, чому
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Однодозове, порівняльне дослідження біодоступності трьох препаратів еверолімусу в таблетках по 10 мг натщесерце.  Код дослідження: 2015-3909
6. Фаза клінічного дослідження	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з 14 листопада 2015 р. по 24 грудня 2015 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	Статистично обґрунтована вибірка.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою дослідження було оцінити порівняльну біодоступність еверолімусу у здорових чоловіків та жінок в умовах натщесерце. Вторинною метою дослідження було оцінити безпеку і переносимість досліджуваного і референтних лікарських засобів у здорових дорослих суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Сліпе, однодозове, рандомізоване, з трьома періодами, трьома схемами лікування, трьома послідовностями, перехресне порівняльне дослідження біодоступності.
12. Основні критерії включення	Дорослі добровольці (чоловіки та жінки), які не палять, віком від 18 років і старші, із індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 кг/м <sup>2</sup> до 33,0 кг/м <sup>2</sup> , які були визнані здоровими на підставі даних медичного анамнезу, ЕКГ, лабораторних досліджень, медичного обстеження та основних показників життєдіяльності.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Еверолімус, таблетки по 10 мг перорально в умовах натщерсе
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Афінитор® (Afinitor®) (еверолімус), таблетки 10 мг перорально в умовах натщерсе
15. Супутня терапія	Не дозволялось застосування інших лікарських засобів крім тих, що беруть участь у дослідженні, за винятком випадків, коли Дослідник дозволяв інакше згідно Протоколу.
16. Критерії оцінки ефективності	90 % довірчі інтервали співвідношення геометричних середніх (досліджуваного лікарського засобу та препарату порівняння), отримані в результаті дисперсійного аналізу логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ та $AUC_{72}$ для еверолімусу повинні були становити від 80,00 % до 125,00 %.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку досліджуваного препарату та препарату порівняння оцінювали на основі клінічних та лабораторних обстежень перед та наприкінці дослідження з регулярним моніторингом суб'єктів та фіксацією побічних явищ.
18. Статистичні методи	Аналіз фармакокінетичних параметрів виконувався з використанням моделі ANOVA. До аналізу дані були трансформовані за допомогою логарифмічного перетворення.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: чоловіча, жіноча Вік: 38-65 Індекс маси тіла: 19,5 – 33,0 кг/м <sup>2</sup> Раса: азіатська, чорна, біла, інша
20. Результати ефективності	Основні фармакокінетичні показники відповідали критеріям біоеквівалентності.
21. Результати безпеки	Серйозних побічних явищ (ПЯ) у дослідженні не було. Впродовж дослідження повідомлялося про 62 побічних явища, які вважалися такими, що пов'язані з препаратами дослідження. Всі побічні явища були легкого ступеня тяжкості (крім одного помірною, не пов'язаного з препаратами, що брали участь в дослідженні). Жодне з ПЯ не мало значного впливу на безпеку учасників або на цілісність результатів дослідження. Досліджувані препарати добре переносилися добровольцями, які брали участь у цьому дослідженні.
22. Висновок (заключення)	На підставі отриманих результатів, препарати Еверолімус, таблетки по 10 мг (поданий на реєстрацію в Україні від заявника ТОВ «Тева Україна» під торговою назвою Еверолімус-Тева; лікарська форма та дозування: таблетки по 10 мг) та Афінитор® (Afinitor®), таблетки по 10 мг (еверолімус) (Новартіс Фарма БВ (Novartis Pharma BV)) при застосуванні натщесерце є біоеквівалентними.  Відповідно до європейського керівництва CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/ Corr ** (Керівництво по дослідженню біоеквівалентності) та

	української настанови «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» результати даного дослідження біоеквівалентності для дози 10 мг можуть бути екстрапольовані на дозування 2,5 мг, 5 мг, а отже препарати Еверолімус-Тева, таблетки по 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг, та Афінитор® (еверолімус) по 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг є біоеквівалентними.
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 _____ <u>Бондар Н.М.</u> <u>Менеджер з регуляторних проектів ТОВ «Тева Україна»</u>
	 _____ <u>Кухарська О.С.</u> <u>Керівник регуляторного відділу ТОВ «Тева Україна»</u>  <u>Дата:</u> 06 листопада 2024 р.

### Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>Еверолімус-Тева</b> лікарська форма та дозування: таблетки по 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг (назва в дослідженні біоеквівалентності: Еверолімус, таблетки по 10 мг)
2. Заявник	Заявник в Україні: ТОВ «Тева Україна»
3. Виробник	ПЛІВА Хрватська д.о.о. (Хорватія) (PLIVA Hrvatska d.o.o. (Croatia) (Виробництво за повним циклом.)
4. Проведені дослідження:	X так <input type="checkbox"/> ні Якщо ні, чому
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Однодозове, порівняльне дослідження біодоступності двох препаратів еверолімусу в таблетках по 10 мг після прийому їжі.  Код дослідження: 2015-3910
6. Фаза клінічного дослідження	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з 23 листопада 2016 р. по 09 лютого 2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	Статистично обґрунтована вибірка.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою дослідження було оцінити порівняльну біодоступність еверолімусу при прийомі одиначної пероральної дози після вживання їжі здоровими дорослими суб'єктами. Вторинною ціллю дослідження було оцінити безпеку і переносимість досліджуваного і референтного лікарських засобів у здорових дорослих суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, однодозове, рандомізоване, з двома періодами, двома схемами лікування, двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності..
12. Основні критерії включення	Дорослі добровольці (чоловіки та жінки), які не палять, віком від 18 років і старші, із індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 кг/м <sup>2</sup> до 33,0 кг/м <sup>2</sup> , які були визнані здоровими на підставі даних медичного анамнезу, ЕКГ, лабораторних досліджень, медичного обстеження та основних показників життєдіяльності.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Еверолімус, таблетки по 10 мг перорально після вживання їжі
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Афінитор® (Afinitor®) (еверолімус), таблетки 10 мг перорально після вживання їжі
15. Супутня терапія	Не дозволялось застосування інших лікарських засобів крім тих, що беруть участь у дослідженні, за винятком випадків, коли Дослідник дозволяв інакше згідно Протоколу.
16. Критерії оцінки ефективності	90 % довірчі інтервали співвідношення геометричних середніх (досліджуваного лікарського засобу та препарату порівняння), отримані в результаті дисперсійного аналізу логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ та $AUC_{72}$ для еверолімусу повинні були становити від 80,00 % до 125,00 %.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку досліджуваного препарату та препарату порівняння оцінювали на основі клінічних та лабораторних обстежень перед та наприкінці дослідження з регулярним моніторингом суб'єктів та фіксацією побічних явищ.
18. Статистичні методи	Аналіз фармакокінетичних параметрів виконувався з використанням моделі ANOVA. До аналізу дані були трансформовані за допомогою логарифмічного перетворення.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: чоловіча, жіноча Вік: 30 – 65 Індекс маси тіла: 20,3 – 32,7 кг/м <sup>2</sup> Раса: азіатська, чорна, біла, чорна/афроамериканська/азіатська
20. Результати ефективності	Основні фармакокінетичні показники відповідають критеріям біоеквівалентності.
21. Результати безпеки	Серйозних побічних явищ (ПЯ) у дослідженні не було. Впродовж дослідження повідомлялося про 54 побічних явища, які вважалися такими, що пов'язані з препаратами дослідження. Всі побічні явища були легкого ступеня тяжкості (крім одного помірною, пов'язаного з препаратами, що брали участь в дослідженні, та одного серйозного, не пов'язаного з препаратами, що брали участь в дослідженні). Жодне з ПЯ не мало значного впливу на безпеку учасників або на цілісність результатів дослідження. Досліджувані препарати добре переносилися добровольцями, які брали участь у цьому дослідженні.
22. Висновок (заключення)	На підставі отриманих результатів, препарати Еверолімус, таблетки по 10 мг (поданий на реєстрацію в Україні від заявника ТОВ «Тева Україна» під торговою назвою Еверолімус-Тева; лікарська форма та дозування: таблетки по 10 мг) та Афінитор® (Afinitor®), таблетки по 10 мг (еверолімус) (Новартіс Фарма БВ (Novartis Pharma BV)) при застосуванні після їжі є біоеквівалентними.

	<p>Відповідно до європейського керівництва CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/ Corr ** (Керівництво по дослідженню біоеквівалентності) та української настанови «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» результати даного дослідження біоеквівалентності для дози 10 мг можуть бути екстрапольовані на дозування 2,5 мг, 5 мг, а отже препарати Еверолімус-Тева таблетки по 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг, та Афінітор (еверолімус) по 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг є біоеквівалентними.</p>
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p><u>Бондар Н.М.</u> Менеджер з регуляторних проектів ТОВ «Тева Україна»</p>
	<p><u>Кухарська О.С.</u> Керівник регуляторного відділу ТОВ «Тева Україна»</p> <p><u>Дата:</u> 06 листопада 2024 р.</p>