

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):	ФЛУКАП Oseltamivir порошок для оральної суспензії, 6 мг/мл
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати генеричний лікарський засіб (для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань)
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	–
2) вторинна фармакодинаміка	–
3) фармакологія безпеки	–
4) фармакодинамічні взаємодії	–
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	–
2) всмоктування	–
3) розподіл	–
4) метаболізм	–
5) виведення	–
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	–
7) інші фармакокінетичні дослідження	–
4. Токсикологія: <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> Дослідження токсичності у разі повторних введень	
1) токсичність у разі одноразового введення	–
2) токсичність у разі повторних введень	<i>Миші</i> Дослідження підгострої токсичності у мишей при пероральному введенні досліджуваної сполуки відповідно до рекомендованої клінічної дози при 3 рівнях доз. <i>Щури</i> Дослідження підгострої токсичності у щурів при пероральному введенні досліджуваної сполуки відповідно до рекомендованої клінічної дози при 3 рівнях дози.
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	–
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	–

4) канцерогенність:	—
довгострокові дослідження	—
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	—
додаткові дослідження	—
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	—
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	—
ембріотоксичність	—
пренатальна і постнатальна токсичність	—
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	—
6) місцева переносимість	—
7) додаткові дослідження токсичності:	—
антигенність (утворення антитіл)	—
імунотоксичність	—
дослідження механізмів дії	—
лікарська залежність	—
токсичність метаболітів	—
токсичність домішок	—
інше	—
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p><i>Миші</i> Дослідження показало, що озельтамівіру фосфат не спричинив будь-яких істотних змін у фізичних, фізіологічних, біохімічних, гематологічних та гістопатологічних параметрах при трьох різних рівнях доз при застосуванні рекомендованої клінічної схеми дозування в експериментальних умовах у досліджуваних тварин.</p> <p><i>Щури</i> Дослідження показало, що озельтамівіру фосфат не спричинив будь-яких істотних змін у фізичних, фізіологічних, біохімічних, гематологічних та гістопатологічних параметрах при трьох різних рівнях доз при застосуванні рекомендованої клінічної схеми дозування в експериментальних умовах у досліджуваних тварин.</p>

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



Салеш Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

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)	ФЛУКАП Oseltamivir порошок для оральної суспензії, 6 мг/мл
2. Заявник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	√ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, збалансоване, двохетапне, двоперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози препарату Озельтамівіру фосфат, оральна суспензія, 6 мг (основа)/мл, у дозі 75 мг, виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія, і ТАМІФЛЮ® (Озельтамівіру фосфат) для оральної суспензії 6 мг (основа)/мл, у дозі 75 мг, Генентех, Інк, член Рош Груп, 1 ДНА Вей, Саус Сан Франциско, СА 94080-4990 у 38 здорових дорослих суб'єктів в умовах натще. Project No. 025-16-US
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	період I: 16.05.2016 – 18.05.2016 період II: 23.05.2016 – 25.05.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 38 (період I); 36 (період II) фактична: 35
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити пероральну біоеквівалентність препарату Озельтамівіру фосфат, оральна суспензія, 6 мг (основа)/мл, у дозі 75 мг, виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія, і ТАМІФЛЮ® (озельтамівіру фосфат) для оральної суспензії 6 мг (основа)/мл, у дозі 75 мг, Генентех, Інк, член Рош Груп, 1 ДНА Вей, Саус Сан Франциско, СА 94080-4990 у здорових дорослих суб'єктів в умовах натще. Контроль клінічного статусу, побічних реакцій, лабораторних досліджень та оцінка відносної безпеки і та переносимості препаратів озельтамівіру.

11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, збалансоване, двохетапне, двоперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози у здорових дорослих суб'єктів в умовах натще.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> - люди віком від 18 до 45 років (включно); - індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 кг/м² (включно) з масою тіла ≥ 45 кг; - нормальні показники життєдіяльності (артеріальний тиск, частота пульсу, частота дихання і температура тіла); - нормальний медичний та хірургічний анамнез, затверджений лікарем або головним дослідником до початку дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Озельтамівіру фосфат, оральна суспензія, 6 мг (основа)/мл, у дозі 75 мг, виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія; перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ТАМІФЛЮ® (озельтамівіру фосфат) для оральної суспензії 6 мг (основа)/мл, у дозі 75 мг; перорально
15. Супутня терапія	Перед дослідженням не було необхідної супутньої терапії; однак суб'єктам було наказано не застосовувати будь-які ліки, що відпускаються за рецептом або безрецептурні (ОТС) протягом 14 днів до дослідження та протягом усього дослідження. Усі суб'єкти були запитані щодо будь-якого рецептурного або безрецептурного препарату до початку дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні параметри для Озельтамівіру і озельтамівіру карбоксилату: первинні фармакокінетичні змінні: C_{max} (ng/mL), AUC_{0-t} (ng.hr/mL) and $AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL); вторинні фармакокінетичні змінні: T_{max} (hr), K_{el} (1/hr), $t_{1/2}$ (hr)
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки перед дослідженням, проведена для скринінгу добровольців, включала ЕКГ у 12 відведеннях, рентген грудної клітки, гематологію перед дослідженням, хімічний аналіз сироватки, аналіз сечі та серологію. Було проведено клінічне обстеження, яке включає загальне та системне обстеження. Під час реєстрації кожного періоду дослідження проводилися тести на алкогольний дихальний тест та скринінг сечі на наркотики, щоб виявити учасників на будь-яке нещодавнє зловживання психоактивними речовинами. Було проведено клінічне обстеження, яке включає загальне та системне обстеження. Моніторинг небажаних явищ, періодичний фізичний огляд, життєві показники через регулярні заздалегідь визначені проміжки часу.
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> • Software: SAS®, версія 9.4, PROC GLM метод. • Описова статистика була розрахована для всіх ФК-параметрів C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ для озельтамівіру та його активного метаболіту озельтамівіру карбоксилату. • На основі статистичних результатів 90% довірчих інтервалів для різниці середніх Ln-трансформованих C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ для озельтамівіру зроблено висновок, чи є досліджуваний препарат біоеквівалентним референтному препарату в умовах натще.

	Діапазон прийнятності для біоеквівалентності становить $\geq 80,00\%$ і $\leq 125,00\%$ для 90% довірчих інтервалів для різниці середніх Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ для озельтамівіру.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Тридцять вісім (38) азіатських суб'єктів чоловічої статі у віці 21-43 років, некурящі та не вживаючі алкоголь були заплановані та отримали дозу в період 01 на початку дослідження.
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати: довірчі 90% інтервали для ln-перетворених C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ для озельтамівіру та озельтамівіру карбоксилату знаходяться у межах критеріїв прийнятності для біоеквівалентності.
21. Результати безпеки	У цьому дослідженні препарат Озельтамівіру фосфат, оральна суспензія, 6 мг (основа)/мл, у дозі 75 мг, здавалося, однаково переносився, як і референтний препарат ТАМІФЛЮ® (озельтамівіру фосфат) для оральної суспензії 6 мг (основа)/мл, у дозі 75 мг, у здорових дорослих суб'єктів в умовах натще відповідно до графіка рандомізації. Під час дослідження було зареєстровано дві (02) побічні реакції у двох (02) суб'єктів: у суб'єкта №13 підвищився артеріальний тиск протягом періоду 01 вимивання; суб'єкт №31 мав запаморочення протягом 02 періоду вдома.
22. Висновок (заключення)	Одноразова пероральна доза тестового препарату Озельтамівіру фосфат, оральна суспензія, 6 мг (основа)/мл, у дозі 75 мг, виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія, та ТАМІФЛЮ® (озельтамівіру фосфат) для оральної суспензії 6 мг (основа)/мл, у дозі 75 мг, у здорових дорослих людей в умовах натще в період 01 і період 02 відповідно до графіка рандомізації. Під час дослідження було зареєстровано дві (02) побічні реакції у двох (02) суб'єктів. Під час проведення цього дослідження не було жодних тяжких побічних реакцій, смертей. Довірчі 90% інтервали для ln-перетворених C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ для озельтамівіру та озельтамівіру карбоксилату знаходяться у межах критеріїв прийнятності для біоеквівалентності. Таким чином, на основі цих критеріїв досліджуваний препарат є біоеквівалентним референтному препарату.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

Сайлеш Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

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

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	ФЛУКАП Oseltamivir порошок для оральної суспензії, 6 мг/мл
2. Заявник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	√ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, збалансоване, двохетапне, двоперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози препарату Озельтамівіру фосфат, оральна суспензія, 6 мг (основа)/мл, у дозі 75 мг, виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія, і ТАМІФЛЮ® (Озельтамівіру фосфат) для оральної суспензії 6 мг (основа)/мл, у дозі 75 мг, Генентех, Інк, член Рош Груп, 1 ДНА Вей, Саус Сан Франциско, СА 94080-4990 у 38 здорових дорослих суб'єктів в умовах після вживання їжі. Project No. 026-16-US
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	період I: 20.05.2016 – 22.05.2016 період II: 27.05.2016 – 29.05.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 38 (період I); 36 (період II) фактична: 36
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити пероральну біоеквівалентність препарату Озельтамівіру фосфат, оральна суспензія, 6 мг (основа)/мл, у дозі 75 мг, виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія, і ТАМІФЛЮ® (озельтамівіру фосфат) для оральної суспензії 6 мг (основа)/мл, у дозі 75 мг, Генентех, Інк, член Рош Груп, 1 ДНА Вей, Саус Сан Франциско, СА 94080-4990 у здорових дорослих суб'єктів в умовах після вживання їжі. Контроль клінічного статусу, побічних реакцій, лабораторних досліджень та оцінка відносної безпеки і та переносимості препаратів озельтамівіру.

11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, збалансоване, двохетапне, двоперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози у здорових дорослих суб'єктів в умовах після вживання їжі.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> - люди віком від 18 до 45 років (включно); - індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 кг/м² (включно) з масою тіла ≥ 45 кг; - нормальні показники життєдіяльності (артеріальний тиск, частота пульсу, частота дихання і температура тіла); - нормальний медичний та хірургічний анамнез, затверджений лікарем або головним дослідником до початку дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Озельтамівіру фосфат, оральна суспензія, 6 мг (основа)/мл, у дозі 75 мг, виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія; перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ТАМІФЛЮ® (озельтамівіру фосфат) для оральної суспензії 6 мг (основа)/мл, у дозі 75 мг; перорально
15. Супутня терапія	Перед дослідженням не було необхідної супутньої терапії; однак суб'єктам було наказано не застосовувати будь-які ліки, що відпускаються за рецептом або безрецептурні (ОТС) протягом 14 днів до дослідження та протягом усього дослідження. Усі суб'єкти були запитані щодо будь-якого рецептурного або безрецептурного препарату до початку дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні параметри для Озельтамівіру і озельтамівіру карбоксилату: первинні фармакокінетичні змінні: C_{max} (ng/mL), AUC_{0-t} (ng.hr/mL) and $AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL); вторинні фармакокінетичні змінні: T_{max} (hr), K_{el} (1/hr), $t_{1/2}$ (hr)
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінка безпеки перед дослідженням, проведена для скринінгу добровольців, включала ЕКГ у 12 відведеннях, рентген грудної клітки, гематологію перед дослідженням, хімічний аналіз сироватки, аналіз сечі та серологію. Було проведено клінічне обстеження, яке включає загальне та системне обстеження.</p> <p>Під час реєстрації кожного періоду дослідження проводилися тести на алкогольний дихальний тест та скринінг сечі на наркотики, щоб виявити учасників на будь-яке нещодавнє зловживання психоактивними речовинами. Було проведено клінічне обстеження, яке включає загальне та системне обстеження.</p> <p>Моніторинг небажаних явищ, періодичний фізичний огляд, життєві показники через регулярні заздалегідь визначені проміжки часу.</p>
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> • Software: SAS®, версія 9.4, PROC GLM метод. • Описова статистика була розрахована для всіх ФК-параметрів C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ для озельтамівіру та його активного метаболіту озельтамівіру карбоксилату. • На основі статистичних результатів 90% довірчих інтервалів для різниці середніх Ln-трансформованих C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ для озельтамівіру зроблено висновок, чи є досліджуваний препарат біоеквівалентним референтному препарату в умовах після вживання їжі.

	Діапазон прийнятності для біоеквівалентності становить $\geq 80,00\%$ і $\leq 125,00\%$ для 90% довірчих інтервалів для різниці середніх Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ для озельтамівіру.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Тридцять вісім (38) азіатських суб'єктів чоловічої статі у віці 21-43 років, некурящі та не вживаючі алкоголь були заплановані та тридцять сім (37) отримали дозу в період 01 на початку дослідження.
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати: довірчі 90% інтервали для ln-перетворених C_{max} , AUC_{0-t} $AUC_{0-\infty}$ для озельтамівіру та озельтамівіру карбоксилату знаходяться у межах критеріїв прийнятності для біоеквівалентності.
21. Результати безпеки	У цьому дослідженні препарат Озельтамівіру фосфат, оральна суспензія, 6 мг (основа)/мл, у дозі 75 мг, здавалося, однаково переносився, як і референтний препарат ТАМІФЛЮ® (озельтамівіру фосфат) для оральної суспензії 6 мг (основа)/мл, у дозі 75 мг, у здорових дорослих суб'єктів в умовах після вживання їжі відповідно до графіка рандомізації. Під час дослідження не було зареєстровано побічні реакції.
22. Висновок (заключення)	Одноразова пероральна доза тестового препарату Озельтамівіру фосфат, оральна суспензія, 6 мг (основа)/мл, у дозі 75 мг, виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія, та ТАМІФЛЮ® (озельтамівіру фосфат) для оральної суспензії 6 мг (основа)/мл, у дозі 75 мг, у здорових дорослих людей в умовах після вживання їжі в період 01 і період 02 відповідно до графіка рандомізації. Під час дослідження не було зареєстровано побічні реакції. Під час проведення цього дослідження не було жодних тяжких побічних реакцій, смертей. Довірчі 90% інтервали для ln-перетворених C_{max} , AUC_{0-t} $AUC_{0-\infty}$ для озельтамівіру та озельтамівіру карбоксилату знаходяться у межах критеріїв прийнятності для біоеквівалентності. Таким чином, на основі цих критеріїв досліджуваний препарат є біоеквівалентним референтному препарату.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

Сайлеш Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

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