


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):	ЕЛТВІР Efavirenz / Lamivudine / Tenofovir disoproxil fumarate таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг/300 мг/300 мг
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 <i>(для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань)</i>
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	Дослідження підгострої пероральної токсичності ефавіренцу на мишах Swiss Albino (0, 3, 10 і 30 мг/кг) і щурах Sprague Dawley (30, 60 і 90 мг/кг) протягом 28 днів при 3 рівнях доз. Дослідження підгострої пероральної токсичності ламівудину на мишах- альбіносах (1,5, 3 і 6 мг/кг) і щурах Wistar (5, 15 і 50 мг/кг) протягом 28 днів при 3 рівнях доз. Дослідження підгострої пероральної токсичності тенофовіру на мишах (39, 117 і 390 мг/кг) і щурах Вістар (39, 117 і 390 мг/кг) протягом 28 днів при 3 рівнях доз.

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	З даних, отриманих в результаті досліджень Hetero Labs Limited токсичності, підгостра пероральна токсичність (28 днів), проведена у мишей і щурів пероральним шляхом, не призвела до значних змін, зміни маси органів, не зазнала істотних змін фізичних, фізіологічних, біохімічних, гематологічних та гістопатологічних параметрів та прогресуючого збільшення маси тіла при трьох різних рівнях доз при застосуванні рекомендованої клінічної схеми дозування в експериментальних умовах у досліджуваних тварин.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



 (підпис)
Сатіш 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)	ЕЛТВІР Efavirenz / Lamivudine / Tenofovir disoproxil fumarate таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг/300 мг/300 мг
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	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двоперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалент- ності одноразової пероральної дози препарату Ефавіренц, Ламівудин і Тенофовіру дизопроксилу фумарат, таблетки 400 мг/300 мг/ 300 мг Гетеро Лабз Лімітед, Індія та SYMFI O™ (ефавіренц, ламівудин і тенофовіру дизопроксилу фумарат), таблетки 400 мг/300 мг/300 мг Mylan Specialty L.P. Morgantown, WV 26505 U.S.A, за участі здорових дорослих суб'єктів в умовах натще. Project No.: 195-18
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I – дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	07.06.2019 12.07.2019
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 66 фактична: 63
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити біоеквівалентність між досліджуваним лікарським засобом і препаратом порівняння. Контроль та оцінка відносної безпеки та переносимості ефавіренцу, ламівудину і тенофовіру дизопроксилу фумарату досліджуваного і референтного препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двохперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоекві- валентності з одноразовим застосуванням в умовах натще.
12. Основні критерії включення	Дорослі люди віком від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) у діапазоні 18,50–24,9 кг/м ² (включно), масою тіла ≥ 45 кг, з рівнем гемоглобіну ≥ 12,5 г/дл; з нормальними показниками життєдіяльності

	(артеріальний тиск, пульс, температура).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ефавіренц/ Ламівудин/Тенофовіру дизопроксилу фумарат, таблетки по 400 мг/300 мг/300 мг; з 240 мл води в положенні сидячи натщесерце
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	SYMFI O™ (ефавіренц, ламівудин і тенофовіру дизопроксилу фумарат) таблетки по 400 мг/300 мг/300 мг); з 240 мл води в положенні сидячи натщесерце
15. Супутня терапія	Перед дослідженням не вимагалось супутньої терапії, проте суб'єктам було вказано не використовувати будь-які прописані ліки протягом останніх двох тижнів або безрецептурні лікарські засоби або лікарські засоби рослинного походження протягом останнього тижня, що передує дослідженню, і протягом усього дослідження. Усі суб'єкти були запитані щодо будь-якого рецептурного або безрецептурного препарату до початку дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні параметри: первинні фармакокінетичні змінні: C_{max} (ng/mL) (для ефавіренцу, ламівудину, тенофовіру); AUC_{0-72} (ng.hr/mL) (для ефавіренцу); AUC_{0-t} (ng.hr/mL) і $AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL) (для ламівудину, тенофовіру); вторинні фармакокінетичні змінні: T_{max} (hr) (для ефавіренцу); T_{max} (hr), K_{el} (1/hr), $t_{1/2}$ (hr), $AUC\%_{Extrap}$ (для ламівудину, тенофовіру)
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінки безпеки перед дослідженням, проведені для скринінгу добровольців, включали ЕКГ у 12 відведеннях, рентген грудної клітки, гематологічні дослідження, хімічний аналіз сироватки, аналіз сечі та серологію. 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. Тест LFT оцінювався під час виписки періоду 01. Оцінку за шкалою депресії проводили під час реєстрації кожного періоду.
18. Статистичні методи	Розраховано ANOVA, аналіз потужності та співвідношення для Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} . Два односторонні тести на біоеквівалентність і 90% довірчих інтервалів для різниці між тестовим і референтним середнім значенням Ln-трансформованих даних. Були проведені всі статистичні аналізи.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Шістдесят три (63) дорослих азіатських суб'єкта були зареєстровані та завершили дослідження.

20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати: довірчі 90% інтервали для ln-перетворених C_{max} (для ефавіренцу, ламівудину, тенофовіру); AUC_{0-72} (для ефавіренцу); AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} (для ламівудину, тенофовіру) знаходяться у межах критеріїв прийнятності для біоеквівалентності.
21. Результати безпеки	Було зареєстровано одну (01) побічну реакцію в одного (01) суб'єкта (№21) під час дослідження. Аномальні лабораторні показники були клінічно незначні.
22. Висновок (заклучення)	Результати фармакокінетичних параметрів показали, що досліджуваний препарат Ефавіренц, Ламівудин і Тенофовіру дизопроксилу фумарат, таблетки 400 мг/300 мг/300 мг Гетеро Лабз Лімітед, Індія є біоеквівалентним референтному препарату SYMFI O™ (ефавіренц, ламівудин і тенофовіру дизопроксилу фумарат), таблетки 400 мг/300 мг/300 мг Mylan Specialty L.P. Morgantown, WV 26505 U.S.A. у здорових дорослих суб'єктів в умовах натще.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



(Підпис)

Саїлеш 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)	ЕЛТВІР Efavirenz / Lamivudine / Tenofovir disoproxil fumarate таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг/300 мг/300 мг
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, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двохетапне, двопослідовне, двоперіодне, перехресне, однодозове, пероральне дослідження біоеквівалентності Ефавіренц, Ламівудин і Тенофовіру дизопроксилу фумарат, таблетки 400 мг/300 мг/ 300 мг Гетеро Лабз Лімітед, Індія та SYMFI O™ (ефавіренц, ламівудин і тенофовіру дизопроксилу фумарат), таблетки 400 мг/300 мг/300 мг Mylan Specialty L.P. Morgantown, WV 26505 U.S.A, у здорових дорослих людей в умовах натще. Project No.: 195-18
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I – дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	07.06.2019 12.07.2019
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 66 фактична: 63
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити біоеквівалентність між досліджуваним лікарським засобом і препаратом порівняння. Контроль та оцінка відносної безпеки та переносимості ефавіренцу, ламівудину і тенофовіру дизопроксилу фумарату досліджуваного і референтного препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження було відкритим, рандомізованим, двохетапним, двопослідовним, двоперіодним, однодозовим, перехресним дослідженням біоеквівалентності в умовах натще.
12. Основні критерії включення	Дорослі люди віком від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) у діапазоні 18,50–24,9 кг/м ² (включно), масою тіла ≥ 45 кг, з рівнем гемоглобіну ≥ 12,5 г/дл; з нормальними показниками життєдіяльності

	(артеріальний тиск, пульс, температура).														
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ефавіренц/ Ламівудин/Тенофовіру дизопроксилу фумарат, таблетки по 400 мг/300 мг/300 мг; з 240 мл води в положенні сидячи натщесерце														
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	SYMFI O™ (ефавіренц, ламівудин і тенофовіру дизопроксилу фумарат) таблетки по 400 мг/300 мг/300 мг); з 240 мл води в положенні сидячи натщесерце														
15. Супутня терапія	Перед дослідженням не вимагалось супутньої терапії, проте суб'єктам було вказано не використовувати будь-які прописані ліки протягом останніх двох тижнів або безрецептурні лікарські засоби або лікарські засоби рослинного походження протягом останнього тижня, що передує дослідженню, і протягом усього дослідження. Усі суб'єкти були запитані щодо будь-якого рецептурного або безрецептурного препарату до початку дослідження.														
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовно														
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінки безпеки перед дослідженням, проведені для скринінгу добровольців, включали ЕКГ у 12 відведеннях, рентген грудної клітки, гематологічні дослідження, хімічний аналіз сироватки, аналіз сечі та серологію. 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. Тест LFT оцінювався під час виписки періоду 01. Оцінку за шкалою депресії проводили під час реєстрації кожного періоду.														
18. Статистичні методи	Розраховано ANOVA, аналіз потужності та співвідношення для Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-inf} . Два односторонніх тести на біоеквівалентність і 90% довірчих інтервалів для різниці між тестовим і референтним середнім значенням Ln-трансформованих даних. Були проведені всі статистичні аналізи.														
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Шістдесят три (63) дорослих азіатських суб'єкта були зареєстровані та завершили дослідження.														
20. Результати ефективності	Середнє (±SD) фармакокінетичних параметрів ефавіренцу <table border="1" data-bbox="654 1848 1476 2072"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичні параметри</th> <th colspan="2">Mean ± SD</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваний лікарський засіб (T)</th> <th>Препарат порівняння (R)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>2031.521±603.932</td> <td>2077.618±589.083</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₇₂ (ng.hr/mL)</td> <td>42259.878±10480.164</td> <td>41798.215±9611.200</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (hr)</td> <td>2.000(0.670-5.000)</td> <td>2.330(0.670-4.670)</td> </tr> </tbody> </table>	Фармакокінетичні параметри	Mean ± SD		Досліджуваний лікарський засіб (T)	Препарат порівняння (R)	C _{max} (ng/mL)	2031.521±603.932	2077.618±589.083	AUC ₀₋₇₂ (ng.hr/mL)	42259.878±10480.164	41798.215±9611.200	T _{max} (hr)	2.000(0.670-5.000)	2.330(0.670-4.670)
Фармакокінетичні параметри	Mean ± SD														
	Досліджуваний лікарський засіб (T)	Препарат порівняння (R)													
C _{max} (ng/mL)	2031.521±603.932	2077.618±589.083													
AUC ₀₋₇₂ (ng.hr/mL)	42259.878±10480.164	41798.215±9611.200													
T _{max} (hr)	2.000(0.670-5.000)	2.330(0.670-4.670)													

межі 90% довірчого інтервалу

Параметри	90% Д.І. ln-перетворених даних ефавіренцу
C _{max} (ng/mL)	92.25%– 104.86%
AUC ₀₋₇₂ (ng.hr/mL)	96.74% – 105.57%

Середнє (±SD) фармакокінетичних параметрів ламівудину

Фармакокінетичні параметри	Mean ± SD	
	Досліджуваний лікарський засіб (Т)	Препарат порівняння (R)
T _{max} (hr)	1.250(0.670-3.670)	1.500(0.670-4.000)
C _{max} (ng/mL)	2186.814±524.177	2239.656±560.314
AUC _{0-t} (ng.hr/mL)	11620.456±2427.129	12232.571±2453.559
AUC _{0-∞} (ng.hr/mL)	11849.845±2411.356	12463.468±2441.130
*T _{1/2} (hr)	10.032±4.304	10.252±4.774
K _{el} (1/hr)	0.077±0.023	0.081±0.040
AUC %Extrap Obs	2.047±1.692	1.926±1.732
AUC_Ratio	0.980±0.017	0.981±0.017

(*) T_{max} представлено як медіана (min-max)

межі 90% довірчого інтервалу

Параметри	90% Д.І. ln-перетворених даних ламівудину
C _{max}	92.48%– 103.55%
AUC _{0-t}	90.90% – 99.28%
AUC _{0-∞}	91.08% – 99.32%

Середнє (±SD) фармакокінетичних параметрів тенофовіру

Фармакокінетичні параметри	Mean ± SD	
	Досліджуваний лікарський засіб (Т)	Препарат порівняння (R)
*T _{max} (hr)	0.830(0.500-2.330)	1.000(0.500-2.330)
C _{max} (ng/mL)	323.848±87.670	322.380±93.411
AUC _{0-t} (ng.hr/mL)	2428.464±718.243	2459.963±688.864
AUC _{0-∞} (ng.hr/mL)	2632.831±758.694	2666.188±714.152
T _{1/2} (hr)	19.169±2.290	18.951±2.496
K _{el} (1/hr)	0.037±0.004	0.037±0.005
AUC %Extrap Obs	8.049±2.672	8.109±3.211
AUC_Ratio	0.920±0.027	0.919±0.032

(*) T_{max} представлено як медіана (min-max)

межі 90% довірчого інтервалу

Параметри	90% Д.І. ln-перетворених даних тенофовіру
C _{max}	96.31% – 105.96%
AUC _{0-t}	94.33% – 103.13%
AUC _{0-∞}	94.69% – 102.54%

21. Результати безпеки

Було зареєстровано одну (01) побічну реакцію в одного (01) суб'єкта (№21) під час дослідження.
Аномальні лабораторні показники були клінічно незначні.

22. Висновок (заключення)

Одноразова пероральна доза досліджуваного препарату Ефавіренц, Ламівудин і Тенофовіру дизопроксилу фумарат, таблетки 400 мг/300 мг/ 300 мг Гетеро Лабз Лімітед, Індія та SYMFI O™ (ефавіренц, ламівудин і тенофовіру дизопроксилу фумарат), таблетки 400 мг/300 мг/300 мг Mylan Specialty L.P. Morgantown, WV 26505 U.S.A, у

	<p>здорових дорослих людей в умовах натще в період 01 та період 02 згідно з графіком рандомізації.</p> <p>Було зареєстровано одну (01) побічну реакцію в одного (01) суб'єкта (№21) під час дослідження. Під час проведення цього дослідження не було жодних тяжких побічних реакцій або смертей.</p> <p>На основі отриманих результатів досліджуваний лікарський засіб є біоеквівалентним референтному препарату.</p>
--	--

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)


(підпис)
Сайєш Раджендра Прасад
(Н. І. Б.)

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