



# Особенности планирования исследований комбинированных лекарственных препаратов

Ромодановский Дмитрий Павлович  
д.м.н., специалист Центра научного консультирования,  
независимый эксперт

**ЦЕНТР  
НАУЧНОГО  
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ**

# Определения

- Комбинированный лекарственный препарат представляет собой фиксированную комбинацию действующих веществ и/или фиксированные дозированные комбинации действующих веществ, содержит 2 или более действующих веществ в одной лекарственной форме. Действующие вещества могут входить в состав зарегистрированных комбинированных лекарственных препаратов или могут быть новыми.

# Классификация комбинированных ЛП

## ▪ Новые комбинированные ЛП:

- представляют собой комбинацию 2 или более ранее известных действующих веществ в одной лекарственной форме (то есть действующих веществ, входящих в состав комбинированного лекарственного препарата, но ранее зарегистрированных в составе однокомпонентных препаратов);
- представляют собой комбинацию 2 или более действующих веществ в одной лекарственной форме, одно из действующих веществ, входящих в состав комбинированного лекарственного препарата, ранее не зарегистрировано в составе однокомпонентных препаратов и является новым;
- представляют собой комбинацию 2 или более новых действующих веществ в одной лекарственной форме, (то есть все действующие вещества, входящие в состав комбинированного лекарственного препарата, ранее не были зарегистрированы в составе однокомпонентных препаратов и являются новыми).

## ▪ Воспроизведенные комбинированные ЛП:

- представляют собой комбинацию 2 или более ранее известных действующих веществ в одной лекарственной форме (то есть действующих веществ, входящих в состав комбинированного лекарственного препарата, и ранее зарегистрированных в составе комбинированного референтного препарата)

# Воспроизведенные комбинированные ЛП

- Особенности планирования исследований:
  - Исследования БЭ согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС (Решение № 85 Совета ЕЭК от 03.11.2016 г.).
  - Дизайн исследования и размер выборки определяются с учетом принадлежности действующих веществ к высоковариабельным ЛП, ЛП с узким терапевтическим диапазоном, ЛП аналогам эндогенных соединений.
  - Должны определяться концентрации всех действующих веществ.
  - Необходимо изучение всех дозировок, планируемых к заявлению на регистрацию ЛП (возможен биовейвер согласно п. 60 Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС, каждое действующее вещество рассматривается как вспомогательное).
  - Возможен биовейвер на основании БСК, при условии что все действующие вещества относятся к I или III классу по БСК.

# Новые комбинированные ЛП

- Особенности планирования исследований:

- Руководство по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов (Рекомендация коллегии ЕЭК № 25 от 02.09.2019 г.) выделяет 3 основных терапевтических сценария применения нового комбинированного ЛП, от которых зависит объем необходимых исследований:

- › **Терапевтический сценарий 1 ("add-on показание")** – предполагает что комбинированный ЛП будет более эффективным для пациентов, недостаточно отвечающих на текущую терапию одним или более ЛП.
    - › **Терапевтический сценарий 2 (терапия "замещения")** – предполагает назначение комбинированного ЛП для пациентов, состояние которых ранее было стабилизировано на оптимальных дозах каждого из действующих веществ комбинации, но при этом эти действующие вещества вводились пациентам в виде отдельных монокомпонентных лекарственных препаратов с таким же интервалом и временем дозирования.
    - › **Терапевтический сценарий 3 (терапия "нативных" пациентов)** – предполагает, что комбинированный ЛП будет сразу назначаться пациентам ранее не получающим лечение действующими веществами, входящими в состав комбинированного ЛП.

# Воспроизведенные комбинированные ЛП

**ЦЕНТР  
НАУЧНОГО  
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ**

# Объем клинических исследований

## ▪ Воспроизведенные комбинированные ЛП:

- Основной подход: исследование БЭ одной дозировки + биоэвивер для дополнительных дозировок (если применимо).
- Альтернативный подход №1: исследование БЭ каждой дозировки или исследования БЭ для крайних вариантов («бреккетинг»).
- Альтернативный подход №2: биоэвивер на основании БСК.
- Фармакодинамические исследования и исследования клинической эффективности (безопасности) для воспроизведенных комбинированных ЛП не требуются и не проводятся в качестве замены неудачно спланированного (или выполненного) исследования биоэвивалентности.
- Допускается сравнение с комбинацией одновременно принимаемых моноконпонентных референтных ЛП, с дополнительными обоснованиями:
  - › данные клинических исследований, которые получены для референтного комбинированного ЛП, могут распространяться на одновременное применение моноконпонентных лекарственных препаратов;
  - › установлены 2 вида фармакокинетических связей:
    - между референтным комбинированным ЛП и моноконпонентными лекарственными препаратами, содержащими изучаемые действующие вещества;
    - между воспроизведенным комбинированным ЛП и референтным комбинированным ЛП.
  - › обоснование, почему "дрейф" биодоступности в этом случае будет клинически и статистически незначимым и почему подтверждение эффективности и безопасности для референтного комбинированного лекарственного препарата сохранит клиническую и статистическую значимость для воспроизведенного препарата.

# Примеры



# Телмисартан+гидрохлоротиазид (40 мг+12,5 мг, 80 мг+12,5 мг, 80 мг+25 мг)

## ▪ Исследования биоэквивалентности:

### - исследование биоэквивалентности

› комбинация максимальных фиксированных доз (80 мг+25 мг) VS референтный комбинированный ЛП (80 мг+25 мг) .

### - биоэвейвер

› для дозировок 40 мг+12,5 мг и 80 мг+12,5 мг.

\*Telmisartan/Hydrochloorthiazide Sandoz : PAR: [https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL\\_H\\_2604\\_001\\_PAR.pdf](https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL_H_2604_001_PAR.pdf).

# Новые комбинированные ЛП сценарий №1

**ЦЕНТР  
НАУЧНОГО  
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ**

# Объем клинических исследований

## ▪ Новые комбинированные ЛП, сценарий №1:

### - ФК исследования:

- › **Исследование по оценке межлекарственных взаимодействий компонентов комбинированного ЛП** - если наличие или отсутствие такого фармакокинетического взаимодействия нельзя установить с помощью других доказательств (данных исследования in vitro, анализа данных о модельных исследованиях отдельных компонентов комбинации действующих веществ; использования результатов других опубликованных клинических исследований)).
- › **Исследование ФК у уязвимых популяций пациентов** (с почечной недостаточностью, с печеночной недостаточностью, пожилых пациентов) – если не возможно подтвердить отсутствие изменений ФК компонентов комбинированного ЛП у данных популяций пациентов с помощью других доказательств (например, отсутствие ФК взаимодействия между компонентами комбинации, наличие данных исследований in vitro, анализа данных о модельных исследованиях отдельных компонентов комбинации действующих веществ, которые подтверждают отсутствие таковых изменений).
- › **Исследования по оценке лекарственных взаимодействий с другими ЛП** – при невозможности обосновать отсутствие таковых исследований с помощью (данных исследования in vitro, анализа данных о модельных исследованиях отдельных компонентов комбинации действующих веществ; использования результатов других опубликованных клинических исследований)).
- › В случае нового ранее неизвестного действующего и ранее незарегистрированного в качестве монопрепарата необходим полный объем исследований по изучению фармакокинетики (~~требуется полностью охарактеризовать его абсорбцию, распределение, метаболизм и выведение, профиль лекарственных взаимодействий (в том числе с другими активными компонентами комбинированного лекарственного препарата) и фармакокинетику у особ из уязвимых популяций пациентов~~).

# Объем клинических исследований

- Новые комбинированные ЛП, сценарий №1:

- ФД исследования:

- › В случае известных компонентов комбинированного ЛП, ФД для сценария 1 как правило оценивается в клинических исследования с факториальным дизайном, которые могут быть частью программы клинических исследований III фазы.
    - › В случае новых действующих веществ, необходимы данные о полном изучении фармакодинамических свойств новых действующих веществ с подробным изучением их фармакологического синергизма с другими действующими веществами комбинированного лекарственного препарата, если не подтверждена невозможность и нецелесообразность его применения в качестве монопрепарата (например, если оно предполагается только как адъювант для основного компонента комбинированного препарата).

# Объем клинических исследований

- Новые комбинированные ЛП, сценарий №1:

- **Исследования эффективности и безопасности:**

- › Исследования по определению оптимальных доз (исследования «доза-ответ») с факториальным дизайном – полученные данные будут служить терапевтическим основанием выбора режима дозирования комбинированного лекарственного препарата при исследовании его клинической эффективности (безопасности).
    - › Исследования с титрацией доз (в случае если предполагается титрация).
    - › Исследования эффективности и безопасности у пациентов недостаточной эффективностью применения монотерапии одним из компонентов входящих в состав комбинации.
    - › В случае новых действующих веществ, как правило, применяется программа исследований, аналогичная программе исследований, для оригинального ЛП содержащего новое действующее вещество, если не подтверждена невозможность и нецелесообразность его применения в качестве монопрепарата (например, если оно предполагается только как адъювант для основного компонента комбинированного препарата).

*\*В случае наличия документально подтвержденных данных о значительном долгосрочном опыте применения (соответствующего предполагаемой терапевтической области) всех действующих веществ комбинированного лекарственного препарата, эти данные допускается использовать взамен результатов долгосрочных исследований самого комбинированного лекарственного препарата.*

# Примеры

# Телмисартан+гидрохлоротиазид (40 мг+12,5 мг, 80 мг+ 12,5 мг)

## ▪ Исследования ФК:

- исследование межлекарственного взаимодействия (U96-3069)
  - › для максимальных доз телмисартана (160 мг) и гидрохлоротиазида (25 мг).
- исследование биоэквивалентности (U00-1275)
  - › комбинация фиксированных доз (40 мг+12,5 мг) VS монопрепараты телмисартана (40 мг) и гидрохлоротиазида (12,5 мг).
- исследование биоэквивалентности (U99-1401)
  - › комбинация фиксированных доз (80 мг+12,5 мг) VS монопрепараты телмисартана (80 мг) и гидрохлоротиазида (12,5 мг).

## ▪ Исследования ФД для фиксированной комбинации не проводились

- имелись собственные результаты 23 исследований телмисартана.
- ФД эффекты гидрохлоротиазида оценены по доступным в литературе данным.

\*MicardisPlus : EPAR - Scientific Discussion: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/micardisplus-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/micardisplus-epar-scientific-discussion_en.pdf).

# Телмисартан+гидрохлоротиазид (40 мг+12,5 мг, 80 мг+ 12,5 мг)

## ▪ Исследования эффективности и безопасности:

- исследование «доза-ответ» с мультифакториальным дизайном (U97- 3070)
  - › группы монотерапии телмисартана в дозах 0, 20, 40, 80, 160 мг; гидрохлоротиазида в дозах 0, 6.25, 12.5, 25 мг; комбинация фиксированных доз (40 мг+12,5 мг); комбинация фиксированных доз (80 мг+12,5 мг); плацебо.
- исследование (U00-3262)
  - › комбинация фиксированных доз (40 мг+12,5 мг) VS монопрепарат телмисартана (40 мг).
- исследование (U00-3112)
  - › комбинация фиксированных доз (80 мг+12,5 мг) VS монопрепараты телмисартана (80 мг).
- исследование (U97-0052)
  - › Исследование с титрацией доз (переход с монотерапии телмисартаном 40 мг на комбинацию телмисартан+гидрохлоротиазид (40 мг+12,5 мг); переход с монотерапии телмисартаном 80 мг на комбинацию телмисартан+гидрохлоротиазид (80 мг+12,5 мг); переход с монотерапии гидрохлоротиазидом 12,5 мг на комбинацию телмисартан+гидрохлоротиазид (80 мг+12,5 мг); переход с терапии монотерапии гидрохлоротиазидом 12,5 мг на монотерапию гидрохлоротиазидом 25 мг).

\*MicardisPlus : EPAR - Scientific Discussion: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/micardisplus-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/micardisplus-epar-scientific-discussion_en.pdf).

# Формулировка показаний к применению и режима дозирования

## 4.1 Therapeutic indications

Treatment of essential hypertension.

MicardisPlus fixed dose combination (40 mg telmisartan/12.5 mg hydrochlorothiazide (HCTZ) and 80 mg telmisartan/12.5 mg HCTZ) is indicated in adults whose blood pressure is not adequately controlled on telmisartan alone.

**ЦЕНТР  
НАУЧНОГО  
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ**

## 4.2 Posology and method of administration

### Posology

The fixed dose combination should be taken in patients whose blood pressure is not adequately controlled by telmisartan alone. Individual dose titration with each of the two components is recommended before changing to the fixed dose combination. When clinically appropriate, direct change from monotherapy to the fixed combination may be considered.

- MicardisPlus 40 mg/12.5 mg may be administered once daily in patients whose blood pressure is not adequately controlled by Micardis 40 mg
- MicardisPlus 80 mg/12.5 mg may be administered once daily in patients whose blood pressure is not adequately controlled by Micardis 80 mg

# Новые комбинированные ЛП сценарий №2

**ЦЕНТР  
НАУЧНОГО  
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ**

# Объем клинических исследований

- Новые комбинированные ЛП, сценарий №2:

- **ФК исследования:**

- › Связующее исследование по типу исследования биоэквивалентности:

- Исследование предусматривает сравнение результатов введения препарата «АВ» с результатами введения одновременно комбинации препарата «А» и препарата «В» в виде монокомпонентных лекарственных препаратов. В этом случае биоэквивалентность можно оценить для каждого действующего вещества отдельно, учитывая характеристики монокомпонентных лекарственных препаратов (например, высокую вариабельность, узкий терапевтический диапазон, эндогенную природу вещества), классификацию его действующего вещества в соответствии с биофармацевтической классификационной системой, режим взятия образцов и механизм высвобождения действующего вещества (поскольку требования к изучению биоэквивалентности лекарственных препаратов с немедленным и модифицированным высвобождением различаются).

- **ФД исследования:**

- › **Как правило не требуются** в случае если комбинация рациональна и имеется достаточный опыт применения компонентов комбинированного препарата. Имеющиеся доказательства эффективности и безопасности применения монопрепаратов по отдельности и совместно, а также показания и режим дозирования монопрепаратов будут определять целевое показание к применению для комбинированного лекарственного препарата.

- › **Требуются** если комбинированный ЛП вводится с другим интервалом или временем дозирования, чем монокомпонентный ЛП с одним из действующих веществ, необходимы дополнительные фармакодинамические и (или) клинические исследования для обоснования терапевтической эквивалентности. Дополнительно следует выполнить оценку безопасности если разный режим дозирования приводит к повышенным дозам на 1 введение.

# Объем клинических исследований

## ▪ Новые комбинированные ЛП, сценарий №2:

### - Исследования эффективности и безопасности:

› Как правило не требуются при представлении данных о клиническом применении соответствующих монокомпонентных ЛП в виде их комбинированного приема, включающую в себя:

- результаты клинических исследований\*, ИЛИ
- данные научной литературы, ИЛИ
- результатов клинических исследований вместе с данными научной литературы.

*\*«Для установления положительного соотношения "польза - риск" комбинации действующих веществ недостаточно предоставления данных о комбинированном применении монокомпонентных лекарственных препаратов», НО*

*\*«При отсутствии данных клинических исследований о влиянии действующих веществ в виде монокомпонентных лекарственных препаратов на клинический исход заболевания (например, на сердечно-сосудистые исходы для заболеваний сердечно-сосудистой системы) следует как минимум установить потенциальные фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия действующих веществ после их комбинирования для определения возможности и степени модификации их эффекта в комбинации. Фармакокинетических данных (исследование лекарственных взаимодействий), как правило, достаточно».*

Если комбинация рациональна (компоненты комбинации имеют связанные показания к применению и разные фармакологические мишени) и есть результаты ФК исследования (подтверждающие биоэквивалентность комбинации в сравнении с монопрепаратами) имеются данные из открытых источников об опыте клинического применения соответствующих монокомпонентных ЛП, которые демонстрируют отсутствие потенциальных негативных ФК и ФД взаимодействий, исследования **эффективности и безопасности не требуются.**

# Примеры



# Рамиприл+амлодипин+гидрохлоротиазид (5 мг+5 мг+25 мг, 5 мг+10 мг+25 мг, 10 мг+10 мг+25 мг)

## ▪ Исследования ФК:

- исследование межлекарственных взаимодействий (RAM-AML-HYD-BIO-04- 17)
  - › для максимальных доз рамиприла 10 мг, амлодипина 10 мг и гидрохлоротиазида 25 мг (прием каждого монопрепарата по отдельности в сравнении с одновременным приемом трех монопрепаратов).
- исследование биоэквивалентности (2016-000356-10)
  - › комбинация фиксированных доз (5 мг+5 мг+25 мг) VS монопрепараты рамиприла (5 мг), амлодипина ( 5 мг), гидрохлоротиазида (25 мг).
- исследование биоэквивалентности (2016-002117-22)
  - › комбинация фиксированных доз (5 мг+10 мг+25 мг) VS монопрепараты рамиприла (5 мг), амлодипина ( 10 мг), гидрохлоротиазида (25 мг).
- исследование биоэквивалентности (2016-003231-38)
  - › комбинация фиксированных доз (10 мг+10 мг+25 мг) VS монопрепараты рамиприла (10 мг), амлодипина ( 10 мг), гидрохлоротиазида (25 мг).

## ▪ Исследования ФД и эффективности и безопасности не проводились.

\* Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide : PAR - Scientific Discussion: [https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/PL\\_H\\_0487\\_001\\_PAR.pdf](https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/PL_H_0487_001_PAR.pdf).



# Розувастатин+амлодипин+периндоприл (20 мг+10 мг+8 мг, 20 мг+5 мг+4 мг, 10 мг+5 мг+8 мг, 20 мг+5 мг+8 мг, 10 мг+10 мг+8 мг, 10 мг+5 мг+4 мг)

## ▪ Исследования ФК:

- исследование межлекарственных взаимодействий (подробно не описано).
- исследование биоэквивалентности
  - › комбинация фиксированных доз (20 мг+10 мг+8 мг) VS розувастатин (20 мг) и фиксированная комбинация периндоприл+амлодипин (10 мг\*+10 мг).
- исследование биоэквивалентности
  - › комбинация фиксированных доз (20 мг+5 мг+4 мг) VS розувастатин (20 мг) и фиксированная комбинация периндоприл+амлодипин (5 мг\*+5 мг).
- исследование биоэквивалентности
  - › комбинация фиксированных доз (10 мг+5 мг+8 мг) VS розувастатин (10 мг) и фиксированная комбинация периндоприл+амлодипин (10 мг+5 мг).
- Бювейвер для дозировок 20 мг+5 мг+8 мг, 10 мг+10 мг+8 мг, 10 мг+5 мг+4 мг.

## ▪ Исследования ФД и эффективности и безопасности не проводились.

\* Различия в дозировке периндоприла обусловлены разными солями периндоприла.

\*Roxampex: PAR - Scientific Discussion: [https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/HU\\_H\\_0598\\_003\\_PAR.pdf](https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/HU_H_0598_003_PAR.pdf).



# Периндоприл+индапамид+амлодипин (8 мг+2,5 мг+10 мг, 4 мг+1,25 мг+10 мг, 10 мг+5 мг+8 мг, 8 мг+2,5 мг+5 мг, 4 мг+1,25 мг+5 мг, 2 мг+0,625 мг+5 мг)

- Исследования ФК:
  - исследование биоэквивалентности
    - › комбинация фиксированных доз (8 мг+2,5 мг+10 мг) VS и фиксированная комбинация периндоприл+индапамид (8 мг\*+2,5 мг) и амлодипин (10 мг).
  - исследование биоэквивалентности
    - › комбинация фиксированных доз (4 мг+1,25 мг+10 мг) VS и фиксированная комбинация периндоприл+индапамид (5 мг\*+1,25 мг) и амлодипин (10 мг).
  - биоэвейвер для дозировок 8 мг+2,5 мг+5 мг, 4 мг+1,25 мг+5 мг, 2 мг+0,625 мг+5 мг.
- Исследования межлекарственных взаимодействий, ФД и эффективности и безопасности не проводились.
- \* Различия в дозировке периндоприла обусловлены разными солями периндоприла.

\*Co-Dalnessa: PAR - Scientific Discussion: [https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/HU\\_H\\_0342\\_004\\_PAR.pdf](https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/HU_H_0342_004_PAR.pdf)

# Новые комбинированные ЛП сценарий №3

**ЦЕНТР  
НАУЧНОГО  
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ**

# Объем клинических исследований

- Новые комбинированные ЛП, сценарий №3:

- **ФК исследования:**

- › подходы аналогичны подходам для сценария №1.

- **ФД исследования:**

- › подходы аналогичны подходам для сценария №1.

- **Исследования эффективности и безопасности:**

- › Объем исследований может быть различным в зависимости от целевой популяции пациентов, и как правило должен соответствовать научным клиническим руководствам (рекомендаций по планированию клинических исследований).

- › Дизайн исследований зависит от целей его разработки, в частности от того, является ли целью подтверждение гипотезы превосходящей эффективности комбинированного лекарственного препарата или повышение его безопасности по сравнению с применением монокомпонентных лекарственных препаратов.

- › Если известно, что монотерапия является недостаточной, а также что комбинированная терапия целесообразна для достижения желаемого терапевтического эффекта и возможна с этической точки зрения, решение о применении комбинированной терапии должно приниматься при минимальном объеме обоснований (например, в случае разработки комбинированных лекарственных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции).

# Объем клинических исследований

- Новые комбинированные ЛП, сценарий №3:
  - **Исследования по оценке превосходства эффективности:**
    - › Два (или более) действующих вещества, обладающих установленной эффективностью при целевом показании
      - Исследование с факторным дизайном
      - Исследование в трех группах с сравнением A+B, A и B
    - › ФК-усилитель с одним (или более) действующим(и) веществом(ами) с установленной эффективностью при целевом показании к применению
      - Группа сравнения с одним только ФК усиливающим действующим веществом в клинических исследованиях не требуется
    - › Одно (или более) действующее(их) вещество (веществ) не обладает собственной эффективностью при целевом показании
      - Исследование комбинации с отдельным(и) действующим(и) веществом(ами), обладающим(и) установленной эффективностью при целевом показании
        - Исследование группам A+B, A и S/P

# Объем клинических исследований

- Новые комбинированные ЛП, сценарий №3:

- **Исследования по оценке повышения безопасности терапии:**

- › Подтверждение лучшей безопасности/переносимости при эквивалентной эффективности (конечные точки - специальное выбранное НЯ и совместная конечная точка эффективности)
      - Действующее вещество добавляется для противодействия или ослабления нежелательных явлений, вызываемых другим(и) действующим(и) веществом(ами) комбинированного лекарственного препарата
        - Исследование комбинированного ЛП в сравнении с монотерапией активными лекарствами в отношении эффективности лекарством и/или стандартом терапии (допускается не формировать группу сравнения если одно из ДВ не обладает собственной эффективностью в отношении целевого показания).
      - Комбинированный лекарственный препарат состоит из доз, которые ниже тех, в которых отдельные действующие вещества зарегистрированы или применяются
        - Исследование комбинированного лекарственного препарата с оптимальной дозой отдельных действующих веществ.

- **Нецелесообразность/неэтичность невключения одного из компонентов**

- › Быстрое развитие лекарственной устойчивости (ВИЧ, иные бактериальные и вирусные инфекции)
      - Исследование комбинации и устоявшейся комбинации действующих веществ

# Примеры

# Абакавир+ламивудин (600 мг+300 мг)

- Исследования ФК:

- Исследование межлекарственного взаимодействия (подробно не описано):
  - › Оценены межлекарственные взаимодействия абакавира (600 мг), ламивудина (150 мг) и зидовудина (300 мг), когда каждый препарат принимался отдельно, в сочетании с другим препаратом или сразу все три препарата.
- исследование биоэквивалентности (CAL10001)
  - › комбинация фиксированных доз (600 мг+300 мг) VS монопрепараты абакавира (600 мг), ламивудин (300 мг) с оценкой влияния пищи.

- Исследования ФД не проводились.

\*KIVEXA : EPAR - Scientific Discussion: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/kivexa-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/kivexa-epar-scientific-discussion_en.pdf).

# Абакавир+ламивудин (600 мг+300 мг)

## ▪ Исследования эффективности и безопасности:

### - исследование (CAN 30021)

› Абакавир 600 мг один раз в день в сравнении с абакавиром 300 мг два раза в день в сочетании с однократным приемом ламивудина 300 мг и ефавиренца 600 мг один раз в день.

### - исследование (CAL 30001)

› комбинация фиксированных доз (600 мг+300 мг) VS монопрепараты абакавира (300 мг два раза в день) в сочетании с однократным приемом ламивудина (300 мг).

### - исследование (ESS 30008)

› комбинация фиксированных доз (600 мг+300 мг) VS монопрепараты абакавира (300 мг два раза в день) в сочетании с приемом ламивудина (150 мг два раза в день).

\*KIVEXA : EPAR - Scientific Discussion: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/kivexa-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/kivexa-epar-scientific-discussion_en.pdf).

# Формулировка показаний к применению и режима дозирования

## 4.1 Therapeutic indications

Kivexa is indicated in antiretroviral combination therapy for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection in adults, adolescents and children weighing at least 25 kg (see sections 4.4 and 5.1).

Before initiating treatment with abacavir, screening for carriage of the HLA-B\*5701 allele should be performed in any HIV-infected patient, irrespective of racial origin (see section 4.4). Abacavir should not be used in patients known to carry the HLA-B\*5701 allele.

**ЦЕНТР  
НАУЧНОГО  
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ**

## 4.2 Posology and method of administration

Therapy should be prescribed by a physician experienced in the management of HIV infection.

### Posology

*Adults, adolescents and children weighing at least 25 kg:*

The recommended dose of Kivexa is one tablet once daily.

*Children Under 25 kg:*

Kivexa should not be administered to children who weigh less than 25 kg because it is a fixed-dose tablet that cannot be dose reduced.

Kivexa is a fixed-dose tablet and should not be prescribed for patients requiring dose adjustments. Separate preparations of abacavir or lamivudine are available in cases where discontinuation or dose adjustment of one of the active substances is indicated. In these cases the physician should refer to the individual product information for these medicinal products.

\*Summary of product characteristics Kivexa [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kivexa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kivexa-epar-product-information_en.pdf).



Спасибо за внимание!

Ромодановский Д.П.  
+7(985) 990-93-36  
romodanovsky@csa.expert