

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)	<b>ТАЛІДОМІД-МІЛІ</b>
2. Заявник	<b>Мілі Хелскере Лімітед</b>
3. Виробник	<b>Шілпа Медікеа Лімітед</b>
4. Проведені дослідження:	так <b>ні</b> якщо ні, обґрунтувати  <b>Оскільки лікарський засіб ТАЛІДОМІД-МІЛІ являє собою генеричний лікарський засіб, власні клінічні дослідження не проводилися.</b> <b>Згідно типу лікарського засобу проведені дослідження біоеквівалентності.</b>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>генеричний лікарський засіб</b>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двоперіодне, подвійне, перехресне однодозове дослідження пероральної біоеквівалентності з двома послідовностями лікарського засобу Thalidomide Capsules 50 mg виробництва компанії Shilpa Medicare Limited, India в порівнянні з лікарським засобом Celgene® (Thalidomide Capsules) 50 mg виробництва компанії Celgene Europe Ltd, 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge UB11 1DB, Storbritannia за участі здорових дорослих пацієнтів чоловічої статі натще; дослідження № BA18600589
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності

7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза	Початок дослідження	Дозування	Кінець дослідження	Останній амбулаторний огляд
	Період-I	24 лютого 2020	25 лютого 2020	26 лютого 2020	28 лютого 2020
	Період-II	29 лютого 2020	01 березня 2020	02 березня 2020	04 березня 2020
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 32 Фактична: 30				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета: порівняти та оцінити пероральну біоеквівалентність лікарського засобу Thalidomide 50mg Capsules (50mg x 4 capsules) виробництва компанії Shilpa Medicare Limited порівняно з біоеквівалентністю лікарського засобу Thalidomide Celgene 50mg Hard Capsules (50mg x 4 capsules) виробництва компанії Celgene Europe Ltd у здорових пацієнтів чоловічої статі натще.</p> <p>Вторинні цілі: моніторинг побічних реакцій та забезпечення безпеки суб'єктів дослідження.</p>				
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двоперіодне, подвійне, перехресне однодозове дослідження пероральної біоеквівалентності з двома послідовностями за участі здорових дорослих пацієнтів чоловічої статі натще.				
12. Основні критерії включення	<p>Суб'єктів дослідження відібрали на основі наступних критеріїв включення:</p> <p>Здорові дорослі пацієнти чоловічої статі, котрі не вживають алкоголь, не курять (тобто не мали в анамнезі алкоголізму та куріння протягом щонайменше одного року до дослідження), віком від 18 до 45 років, обидва включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 (вага в кг / (зріст у метрах)<sup>2</sup>, обидва включно, яких було визнано здоровими на підставі фізичного огляду перед дослідженням та за результатами клінічних лабораторних досліджень.</p>				
13. Досліджувані лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Thalidomide Capsules 50mg</p> <p>Спосіб застосування – пероральний.</p> <p>Вміст діючої речовини – 101,00%.</p>				
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Thalidomide Celgene 50 mg capsules</p> <p>Спосіб застосування – пероральний.</p> <p>Вміст діючої речовини – 99,50%.</p>				
15. Супутня терапія	<p>Суб'єктів дослідження не приймали:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Жодних рецептурних лікарських засобів протягом 14 днів до початку дослідження та протягом усього дослідження;</li> </ul>				

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Жодних безрецептурних лікарських засобів, вітамінів та рослинних препаратів, тощо за 7 днів до початку дослідження та протягом усього дослідження.</li> </ul> <p>В інтересах безпеки суб'єктів дослідження та з метою дотримання прийнятних стандартів медичної допомоги, дослідникам/лікарям було дозволено призначати лікарський(і) засіб(оби) на власний розсуд. Проте не було зареєстровано жодних побічних реакцій та суб'єкти дослідження не приймали жодних інших лікарських засобів одночасно під час дослідження.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні фармакокінетичні параметри: <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-t}</math></p> <p>Вторинні фармакокінетичні параметри: <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{\%Extrap\_obs}</math>, <math>T_{max}</math>, <math>K_{el}</math>, <math>K_{el\_Lower}</math>, <math>K_{el\_Upper}</math>, <math>t_{1/2}</math> і NUMPT.</p> <p>Для встановлення біоеквівалентності талідоміду 90% довірчий інтервал відносного середнього (геометричного середнього) тесту контрольної форми для Ln-трансформованих <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-t}</math> мав бути в межах від 80,00% до 125,00%.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Під час дослідження на початковому етапі оцінювалися наступні параметри безпеки: анамнез, історія прийому будь-яких лікарських засобів та сімейний анамнез, основні показники життєвих функцій, а також самопочуття, фізичний огляд, рентген грудної клітки (протягом останніх шести місяців), дослідження ЕКГ, додатковий тест/обстеження [ехокардіографія] та пов'язані з безпекою результати клінічних лабораторних досліджень (гематологія, біохімія, аналіз сечі, імунологічні тести).</p> <p>Дослідження безпеки (вимірювання основних показників життєвих функцій) проводили на початку дослідження, перед дозуванням, через 2,0, 6,0 та 10,0 годин (<math>\pm 40</math> хвилин) після прийому дози, перед закінченням кожного періоду дослідження та під час останнього амбулаторного огляду дослідження. На додачу до цього, клінічний огляд також проводився на початку дослідження, перед закінченням кожного періоду дослідження та під час останнього амбулаторного огляду дослідження.</p> <p>Оцінка самопочуття: суб'єктам дослідження рекомендували повідомляти про будь-яку побічну реакцію. А спеціально підготований персонал в рамках дослідження спеціально опитував суб'єктів дослідження за допомогою ненавідних питань про наявність будь-яких побічних реакцій під час клінічного огляду та фіксування основних показників життєвих функцій, приблизно через 16,0 і 24,0 години після прийому дози та під час амбулаторного відбору проб за кожний період.</p>
18. Статистичні методи	<p>Дані концентрації всіх суб'єктів дослідження, які пройшли обидва періоди дослідження, були включені у фармакокінетичний та статистичний аналіз. Дані концентрації та фармакокінетичні дані інших суб'єктів дослідження були представлені у звіті окремо.</p> <p>Дані будь-якого суб'єкта дослідження з відсутніми значеннями концентрації (пропущені аналізи крові, втрачені зразки, зразки, які не піддаються кількісному визначенню) можна використати, якщо при цьому можливо адекватно оцінити фармакокінетичні параметри.</p>

	<p>використовуючи решту точок даних. В іншому разі цього суб'єкта дослідження слід виключити зі статистичного аналізу через конкретний фармакокінетичний параметр, який неможливо оцінити (жоден із суб'єктів дослідження не підпадав під цей критерій).</p> <p>Усі значення концентрації нижче межі кількісного визначення (BLQ) були встановлені на нуль перед фармакокінетичним аналізом. Для розрахунку фармакокінетичних параметрів використовувався фактичний час забору крові для всіх зібраних зразків.</p>																																	
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>У дослідженні взяла участь достатня кількість суб'єктів – лікарський засіб приймали 32 здорових дорослих пацієнта чоловічої статі. Загалом 30 суб'єктів дослідження пройшли обидва періоди дослідження.</p> <table border="1" data-bbox="427 638 1396 974"> <thead> <tr> <th></th> <th>Суб'єкти, які приймали дозу (чоловіки) (N=32)</th> <th>Суб'єкти, які пройшли 2 періоди дослідження (чоловіки) (N=30)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Вік (роки)</b></td> <td>32 (± 8)</td> <td>32 (± 8)</td> </tr> <tr> <td><b>Вага (кг)</b></td> <td>62,1 (± 9,8)</td> <td>62,3 (± 10,1)</td> </tr> <tr> <td><b>Зріст (см)</b></td> <td>166,1 (± 5,3)</td> <td>166,1 (± 5,4)</td> </tr> <tr> <td><b>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</b></td> <td>22,5 (± 3,2)</td> <td>22,5 (± 3,2)</td> </tr> </tbody> </table>		Суб'єкти, які приймали дозу (чоловіки) (N=32)	Суб'єкти, які пройшли 2 періоди дослідження (чоловіки) (N=30)	<b>Вік (роки)</b>	32 (± 8)	32 (± 8)	<b>Вага (кг)</b>	62,1 (± 9,8)	62,3 (± 10,1)	<b>Зріст (см)</b>	166,1 (± 5,3)	166,1 (± 5,4)	<b>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</b>	22,5 (± 3,2)	22,5 (± 3,2)																		
	Суб'єкти, які приймали дозу (чоловіки) (N=32)	Суб'єкти, які пройшли 2 періоди дослідження (чоловіки) (N=30)																																
<b>Вік (роки)</b>	32 (± 8)	32 (± 8)																																
<b>Вага (кг)</b>	62,1 (± 9,8)	62,3 (± 10,1)																																
<b>Зріст (см)</b>	166,1 (± 5,3)	166,1 (± 5,4)																																
<b>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</b>	22,5 (± 3,2)	22,5 (± 3,2)																																
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Середнє геометричне випробуваного (Т) та референтного лікарського засобу (R), відношення, 90% довірчі інтервали, критерії прийнятності та результати БЕ, отримані на основі перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) даних талідоміду наведені нижче:</p> <table border="1" data-bbox="427 1153 1460 1388"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичні параметри</th> <th colspan="4">Середнє геометричне</th> <th rowspan="2">Відношення (%)</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>T</th> <th>N</th> <th>R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b></td> <td>3 0</td> <td>1976,132</td> <td>3 0</td> <td>1723,804</td> <td>114,64</td> </tr> <tr> <td><b>AUC<sub>0-t</sub> (нг/мл)*(год)</b></td> <td>3 0</td> <td>26967,96 4</td> <td>3 0</td> <td>24274,82 7</td> <td>111,09</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="427 1422 1460 1724"> <thead> <tr> <th>Фармакокінетичні параметри</th> <th>90% довірчі інтервали</th> <th>Критерії прийнятності</th> <th>Результати БЕ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b></td> <td>(107,75%; 121,96%)</td> <td>80,00% – 125,00%</td> <td rowspan="2">Біоеквівалентний</td> </tr> <tr> <td><b>AUC<sub>0-t</sub> (нг/мл)*(год)</b></td> <td>(107,72%; 114,58%)</td> <td>80,00% – 125,00%</td> </tr> </tbody> </table> <p>На основі результатів, наведених у таблиці вище, лікарський засіб Thalidomide Capsules 50mg виробництва компанії Shilpa Medicare Limited, India та лікарський засіб CELGENE® (Thalidomide Capsule 50mg), виробництва компанії Celgene Europe Ltd, 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge UB111DB, Storbritannia є біоеквівалентними за умов прийому натще (відповідно до «Керівництва щодо дослідження біоеквівалентності» Комітету з лікарських засобів для медичного</p>	Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне				Відношення (%)	N	T	N	R	<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b>	3 0	1976,132	3 0	1723,804	114,64	<b>AUC<sub>0-t</sub> (нг/мл)*(год)</b>	3 0	26967,96 4	3 0	24274,82 7	111,09	Фармакокінетичні параметри	90% довірчі інтервали	Критерії прийнятності	Результати БЕ	<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b>	(107,75%; 121,96%)	80,00% – 125,00%	Біоеквівалентний	<b>AUC<sub>0-t</sub> (нг/мл)*(год)</b>	(107,72%; 114,58%)	80,00% – 125,00%
Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне				Відношення (%)																													
	N	T	N	R																														
<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b>	3 0	1976,132	3 0	1723,804	114,64																													
<b>AUC<sub>0-t</sub> (нг/мл)*(год)</b>	3 0	26967,96 4	3 0	24274,82 7	111,09																													
Фармакокінетичні параметри	90% довірчі інтервали	Критерії прийнятності	Результати БЕ																															
<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b>	(107,75%; 121,96%)	80,00% – 125,00%	Біоеквівалентний																															
<b>AUC<sub>0-t</sub> (нг/мл)*(год)</b>	(107,72%; 114,58%)	80,00% – 125,00%																																

	застосування [CHMP] Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), серпень 2010 р.).
21. Результати безпеки	Протягом цього дослідження не було зареєстровано жодних побічних реакцій/серйозних побічних реакцій.
22. Висновок (заклучення)	Лікарський засіб Thalidomide Capsules 50mg виробництва компанії Shilpa Medicare Limited, India та лікарський засіб CELGENE® (Thalidomide Capsule 50mg) виробництва компанії Celgene Europe Ltd, 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge UB11 1DB, Storbritannia є біоеквівалентними за умов прийому натще (відповідно до «Керівництва щодо дослідження біоеквівалентності» Комітету з лікарських засобів для медичного застосування [CHMP] Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), серпень 2010 р.).

Заявник  
(власник  
реєстраційного (підпис)  
посвідчення)   
Єрмошина Олена Дмитрівна  
(П. І. Б.)


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):	<b>ТАЛІДОМІД-МІЛІ</b>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ</b>
2) проведені дослідження	так <b>ні</b> якщо ні, обґрунтувати  <b>Оскільки лікарський засіб ТАЛІДОМІД-МІЛІ являє собою генеричний лікарський засіб, власні доклінічні дослідження не проводилися.</b>  <b>У матеріалах реєстраційного досьє надаються літературні дані.</b>
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:	
1) токсичність у разі одноразового введення	—
2) токсичність у разі повторних введень	—
3) генотоксичність: in vitro	—

in vivo (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	—

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
Єрмошина Олена Дмитрівна  
(П. І. Б.)