

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):	АКСИТИНІБ-МІЛІ-1 АКСИТИНІБ -МІЛІ-5
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати Оскільки лікарський засіб АКСИТИНІБ-МІЛІ-1, АКСИТИНІБ -МІЛІ-5 являє собою генеричний лікарський засіб, власні доклінічні дослідження не проводилися. У матеріалах реєстраційного досьє надаються літературні дані.
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.)

29.08.2023

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)	АКСИТИНІБ-МІЛІ-1 АКСИТИНІБ -МІЛІ-5			
2. Заявник	Мілі Хелскере Лімітед			
3. Виробник	Шілпа Медікеа Лімітед			
4. Проведені дослідження:	<p><u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, чотириперіодне, подвійне, однодозове перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності з повторенням послідовності лікарського засобу Axitinib Tablets 5 mg виробництва компанії Shilpa Medicare Limited, India в порівнянні з лікарським засобом Inlyta® 5 mg Filmtabletten Axitinib виробництва компанії Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine17, 1050 Brussel, Belgien за участі дорослих здорових добровольців натще; дослідження № 054-21.</p>			
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, чотириперіодне, подвійне, однодозове перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності з повторенням послідовності лікарського засобу Axitinib Tablets 5 mg виробництва компанії Shilpa Medicare Limited, India в порівнянні з лікарським засобом Inlyta® 5 mg Filmtabletten Axitinib виробництва компанії Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine17, 1050 Brussel, Belgien за участі дорослих здорових добровольців натще; дослідження № 054-21.			
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності			
7. Період проведення	Клінічна фаза	Початок дослідження	Дозування	Кінець дослідження

клінічного випробування	Період-I	31 серпня 2021	1 вересня 2021	2 вересня 2021
	Період-II	07 вересня 2021	08 вересня 2021	09 вересня 2021
	Період-III	14 вересня 2021	15 вересня 2021	16 вересня 2021
	Період-IV	21 вересня 2021	22 вересня 2021	23 вересня 2021
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 63 Фактична: 52			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета: оцінити пероральну біоеквівалентність лікарського засобу Axitinib Tablets 5 mg виробництва компанії Shilpa Medicare Limited, India порівняно з біоеквівалентністю лікарського засобу Inlyta® 5 mg Filmtabletten Axitinib виробництва компанії Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brussel, Belgien у дорослих здорових добровольців натще.</p> <p>Вторинні цілі: моніторинг безпеки та переносимості лікарських засобів суб'єктами дослідження.</p>			
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, чотириперіодне, подвійне, однодозове перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності з повторенням послідовності за участі дорослих здорових добровольців натще.			
12. Основні критерії включення	<p>Здорові дорослі добровольці віком від 18 до 45 років (обидва включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 до 30,00 кг/м² (обидва включно), котрі мали здатність до розуміння та дотримання процедур дослідження та, надавши письмову заяву про інформовану згоду, були зареєстровані для дослідження.</p> <p>Під час скринінгу, аналізу анамнезу, клінічного огляду, лабораторних обстежень, 12-канальної ЕКГ та рентгенографії грудної клітки (пряма (задньо-передня) проекція) у них не було виявлено жодних значущих захворювань або клінічно значущих відхилень від норми. Аналіз сечі на предмет зловживання наркотиками та аналіз сечі на алкоголь проводилися на початку кожного періоду дослідження.</p>			
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Axitinib Tablets 5 mg</p> <p>Спосіб застосування – пероральний.</p> <p>Вміст діючої речовини – 100,9%.</p>			
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Inlyta® 5 mg Filmtabletten Axitinib Tablets 5 mg</p> <p>Спосіб застосування – пероральний.</p> <p>Вміст діючої речовини – 100,8%.</p>			
15. Супутня терапія	Згідно з протоколом дослідження суб'єкти дослідження не приймали жодних рецептурних лікарських засобів та безрецептурних лікарських засобів (наприклад, препарати від застуди, антацидні препарати, вітаміни та натуральні продукти, що використовуються для терапевтичного ефекту) за 14 днів до початку дослідження в період-01,			

	крім досліджуваних лікарських засобів. Суб'єкти дослідження номер 01, 14, 15, 18, 23, 27, 30, 34 і 43 отримували супутні лікарські засоби для лікування своїх побічних реакцій.																		
16. Критерії оцінки ефективності	<p>На основі статистичного аналізу випробовуваний лікарський засіб буде визнаний біоеквівалентним референтному лікарському засобу, якщо первинні фармакокінетичні параметри C_{max} та AUC_{0-t} відповідатимуть нижченаведеним критеріям для акситинібу.</p> <p>Для AUC_{0-t}: 90% довірчі інтервали для різниці середніх значень, перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) AUC_{0-t}, мають бути в межах 80,00-125,00%.</p> <p>Для C_{max}: 90% довірчі інтервали для різниці середніх значень, перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) C_{max}, мають бути в межах 80,00-125,00%, якщо міжсуб'єктна варіабельність для C_{max} референтного лікарського засобу дослідження становить $\leq 30\%$.</p>																		
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали з моменту скринінгу до кінця дослідження. Для оцінки використовували клінічний огляд, перевірку основних показників життєвих функцій, 12-канальну електрокардіограму (ЕКГ), рентгенограму грудної клітки (виконану протягом останніх 6 місяців), аналіз клінічних лабораторних параметрів [тобто біохімія, гематологія, аналіз сечі та імунологія].</p> <p>Аналіз сечі на предмет зловживання наркотиками та аналіз сечі на алкоголь проводилися на початку кожного періоду дослідження.</p> <p>Вимірювання життєво важливих показників проводили вимірювання основних показників життєвих функцій на початку дослідження, перед застосуванням, через 2,0, 5,0 та 10,0 годин після прийому дози та під час огляду перед закінченням кожного періоду дослідження. Під час фіксування результатів оцінки основних показників життєвих функцій суб'єктів дослідження опитували з приводу їхнього самопочуття та симптомів коронавірусу COVID-19 у кожен період дослідження.</p>																		
18. Статистичні методи	<p>ФАРМАКОКІНЕТИКА:</p> <p>Основні фармакокінетичні параметри: C_{max} і AUC_{0-t}</p> <p>Вторинні фармакокінетичні параметри: $AUC_{0-\infty}$, T_{max}, $t_{1/2}$, Kel, Kel Lower, Kel Upper і залишкова площа.</p> <p>СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ:</p> <p>Описова статистика (n, середнє значення, стандартне відхилення, медіана, мінімум, максимум, CV% і середнє геометричне) розраховували для первинних і вторинних ФК параметрів.</p>																		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>У дослідження було залучено 63 (60 + 03 запасних суб'єктів) суб'єкти дослідження, та 45 суб'єктів дослідження пройшли всі періоди дослідження.</p> <table border="1" data-bbox="470 1635 1433 2011"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th>N=63 (60 + 03 запасних суб'єктів залучено)</th> <th>N=45 (суб'єкти, які пройшли 4 періоди дослідження)</th> </tr> <tr> <th>Середнє значення \pm SD</th> <th>Середнє значення \pm SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>35 \pm 5</td> <td>35 \pm 5</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>168 \pm 6</td> <td>168 \pm 6</td> </tr> <tr> <td>Вага (кг)</td> <td>67,79 \pm 8,386</td> <td>66,96 \pm 8,601</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м²)</td> <td>23,91 \pm 2,402</td> <td>23,78 \pm 2,475</td> </tr> </tbody> </table>		Параметри	N=63 (60 + 03 запасних суб'єктів залучено)	N=45 (суб'єкти, які пройшли 4 періоди дослідження)	Середнє значення \pm SD	Середнє значення \pm SD	Вік (роки)	35 \pm 5	35 \pm 5	Зріст (см)	168 \pm 6	168 \pm 6	Вага (кг)	67,79 \pm 8,386	66,96 \pm 8,601	ІМТ (кг/м ²)	23,91 \pm 2,402	23,78 \pm 2,475
Параметри	N=63 (60 + 03 запасних суб'єктів залучено)	N=45 (суб'єкти, які пройшли 4 періоди дослідження)																	
	Середнє значення \pm SD	Середнє значення \pm SD																	
Вік (роки)	35 \pm 5	35 \pm 5																	
Зріст (см)	168 \pm 6	168 \pm 6																	
Вага (кг)	67,79 \pm 8,386	66,96 \pm 8,601																	
ІМТ (кг/м ²)	23,91 \pm 2,402	23,78 \pm 2,475																	
20. Результати	90% довірчі інтервали для перетвореного за натуральним логарифмом																		

ефективності	<p>(Ln-transformed) фармакокінетичного параметра AUC_{0-t} (95,51 – 123,49 %) для акситинібу були в межах діапазону біоеквівалентності (80,00 – 125,00 %).</p> <p>90% довірчі інтервали для перетвореного за натуральним логарифмом (Ln-transformed) фармакокінетичного параметра C_{max} (93,29 – 124,70 %) були в межах ширшого діапазону прийнятності (69,84 – 143,19 %).</p> <p>Середнє геометричне значення співвідношень (GMR) досліджуваного та референтного ЛЗ для перетвореного за натуральним логарифмом (Ln-transformed) фармакокінетичного параметра C_{max} (107,86 %) було в межах діапазону біоеквівалентності (80,00 – 125,00 %).</p>
21. Результати безпеки	<p>Клінічна частина дослідження завершилася реєстрацією двадцяти однієї (21) ПР у п'ятнадцяти (15) суб'єктів дослідження (у суб'єктів дослідження номер 01, 07, 14, 15, 18, 23, 26, 27, 30, 34, 36, 43, 47, 50 і 60). Зазначені ПР були наступними: інверсія зубця Т у правих грудних відведеннях V_1, V_2; нудота; блювання; інверсія зубця Т у відведеннях V_1-V_4; інверсія зубця Т у відведеннях II, III, aVF; інверсія зубця Т у відведеннях V_1-V_5; інверсія зубця Т у відведеннях V_1-V_6; синусова тахікардія; інверсія зубця Т у відведеннях V_2-V_6; діарея, свербіж (сверблячка); інверсія зубця Т у відведеннях II, III, aVF; інверсія зубця Т і біль в епігастрії (біль у верхній частині живота).</p> <p>З двадцяти однієї (21) ПР, дев'ять (09) ПР виникли після прийому випробуваного лікарського засобу, а дванадцять (12) ПР виникли після прийому референтного лікарського засобу.</p> <p>Протягом цього дослідження не було зареєстровано жодних смертей або серйозних побічних реакцій.</p> <p>Загалом, під час дослідження лікарський засіб Axitinib Tablets 5 mg виробництва компанії Shilpa Medicare Limited, India добре переносився у вигляді одноразової пероральної дози, яку приймали натще.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>90% довірчі інтервали для фармакокінетичного параметра AUC_{0-t} (95,51-123,49%) акситинібу, перетвореного за натуральним логарифмом (Ln-transformed), відповідали критеріям біоеквівалентності (80,00-125,00%).</p> <p>90% довірчі інтервали для фармакокінетичного параметра C_{max} (93,29-124,70%), перетвореного за натуральним логарифмом (Ln-transformed), були в межах розширених критеріїв прийнятності (69,84-143,19%).</p> <p>Співвідношення середнього геометричного (GMR) випробуваного та референтного лікарського засобу для перетвореного за натуральним логарифмом (Ln-transformed) фармакокінетичного параметра C_{max} (107,86%) відповідало критеріям біоеквівалентності (80,00–125,00%).</p> <p>На основі вищенаведених результатів, отриманих у ході цього дослідження, випробуваний лікарський засіб [Axitinib Tablets 5 mg виробництва компанії Shilpa Medicare Limited, India] є біоеквівалентним референтному лікарському засобу [Inlyta® 5 mg Filmtabletten Axitinib виробництва компанії Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brussel, Belgien] у дорослих здорових добровольців натще.</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



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