

до п. 4.

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 дослідження  
(дослідження натщесерце)**

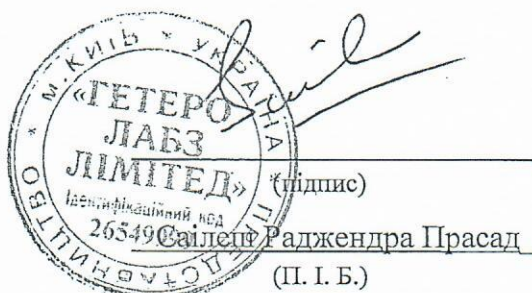
1. Найменування лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, за наявності)	<b>Ельпатро</b> (Ельтромбопаг/ Eltrombopag) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг або 50 мг, або 75 мг
2. Заявник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	Так. Дослідження біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, що є зареєстрованим або планується до реєстрації	Заявка на генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з двома періодами, з двома схемами лікування, з двома послідовностями, перехресне, збалансоване дослідження пероральної біоеквівалентності таблеток Ельтромбопаг 75 мг та таблеток РЕВОЛЕЙД® 75 мг за участю здорових дорослих добровольців в умовах натщесерце. Проект № C1B02319
6. Фаза клінічного дослідження	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Період I: 30.06.2022 – 02.07.2022 Період II: 16.07.2022 – 18.07.2022
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних суб'єктів	У дослідженні взяли участь 48 здорових, дорослих суб'єктів. 48 суб'єктів завершили I період дослідження 45 суб'єктів завершили II період дослідження
10. Мета та вторинні цілі клінічного	<b>Ефективність:</b> Порівняти та оцінити пероральну біодоступність лікарського засобу Ельтромбопаг, таблетки по 75 мг, з

випробування	біодоступністю лікарського засобу РЕВОЛЕЙД <sup>®</sup> , таблетки по 75 мг, у здорових дорослих суб'єктів натщесерце. <b>Безпека:</b> Моніторинг безпеки та переносимості учасниками.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з двома періодами, з двома схемами лікування, з двома послідовностями, перехресне, збалансоване дослідження пероральної біоеквівалентності однократної дози в умовах натщесерце.
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі суб'єкти, які не вживають алкоголь, не палять і не вживають тютюн протягом щонайменше одного року до початку дослідження, добровольці віком від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 кг/м <sup>2</sup> включно, які були визнані здоровими на підставі попереднього медичного огляду (клінічного обстеження) та клінічних лабораторних тестів, проведених перед початком дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ельтромбопаг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг; Спосіб застосування: перорально, запиваючи 240 мл води кімнатної температури, у положенні сидячи. Прийом під наглядом персоналу дослідження.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	РЕВОЛЕЙД <sup>®</sup> , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг; Спосіб застосування: перорально, запиваючи 240 мл води кімнатної температури, у положенні сидячи. Прийом під наглядом персоналу дослідження.
15. Супутня терапія	Згідно з протоколом, учасників інструктували не приймати будь-які лікарські засоби, що відпускаються за рецептом чи без рецепта (ОТС) у будь-який час протягом двох тижнів до реєстрації в дослідженні та до завершення дослідження. Жоден з суб'єктів не вживав жодних лікарських засобів, як рецептурних, так і безрецептурних, протягом принаймні двох тижнів перед кожним періодом реєстрації.
16. Критерії оцінки ефективності	Були оцінені такі первинні фармакокінетичні (ФК) параметри ( $C_{max}$ , $AUC_{72}$ ) та вторинні ФК параметри ( $T_{max}$ ). Біоеквівалентність досліджуваного препарату з референтним препаратом визначали для Log-трансформованих $C_{max}$ та $AUC_{72}$ для досліджуваного та референтного препаратів Ельтромбопагу.
17. Критерії оцінки безпеки	Під час дослідження оцінювалися такі параметри безпеки, як історія хвороби та стан здоров'я, медикаментозний анамнез та сімейний анамнез, життєво важливі показники, а також самопочуття, клінічний огляд (фізичне обстеження), рентгенографія органів грудної клітки (протягом останніх шести місяців), ЕКГ та клінічні лабораторні дослідження (гематологічні, біохімічні аналізи, аналіз сечі, а також імунологічні аналізи) на початковому етапі. Вимірювання життєво важливих показників. Клінічне обстеження (фізичний огляд) проводився під час реєстрації та перед випискою в кожному періоді та під час візиту для останньої досліджуваної вибірки.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз популяції проводився за допомогою статистичного програмного забезпечення SAS <sup>®</sup> (версія: 9.4; SAS Institute Inc, США). <i>Описова статистика:</i> Розраховували середнє арифметичне, середнє геометричне, стандартне відхилення, коефіцієнт

	<p>дисперсії, медіану, максимум і мінімум для всіх застосованих фармакокінетичних параметрів.</p> <p><i>Дисперсійний аналіз:</i> Ln-трансформовані дані <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{72}</math> оцінювали статистично за допомогою PROC GLM з SAS® на предмет відмінностей, зумовлених схемою лікування, періодом, послідовністю та суб'єктами (послідовністю) як фіксованими ефектами.</p> <p>Лікування та період досліджували з використанням середньоквадратичної помилки, а послідовність досліджували з використанням суб'єкта (послідовності) як залишкового члена при 5% рівні значущості.</p> <p>Статистичний метод перевірки біоеквівалентності засновувався на визначенні 90% довірчого інтервалу щодо відношення Ln-трансформованих популяційних середніх (досліджуваний/референтний) для первинних ФК параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{72}</math>.</p> <p><i>Варіабельність та потужність:</i> Внутрішньосуб'єктна варіабельність та потужність (з використанням методу двох односторонніх критеріїв) були розраховані та представлені для Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{72}</math>.</p>																	
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Узагальнення середніх демографічних даних та вихідних даних для суб'єктів, які можуть бути оцінені і які взяли участь у дослідженні</p> <table border="1" data-bbox="592 974 1517 1368"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр (Одиниці)</th> <th colspan="2">Середнє значення <math>\pm</math> SD (діапазон)</th> </tr> <tr> <th>N = 48 (Суб'єкти, які отримали дозу (чоловіки))</th> <th>N = 45 (Суб'єкти, які завершили дослідження (чоловіки))</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (років)</td> <td>32 (<math>\pm</math>6)</td> <td>32 (<math>\pm</math> 6)</td> </tr> <tr> <td>Вага (кг)</td> <td>61,3 (<math>\pm</math>7,8)</td> <td>61,7 (<math>\pm</math>7,9)</td> </tr> <tr> <td>Висота (см)</td> <td>166,9 (<math>\pm</math>6,8)</td> <td>166,8 (<math>\pm</math>7,0)</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м)<sup>2</sup></td> <td>22,0 (<math>\pm</math>2,5)</td> <td>22,2 (<math>\pm</math> 2,5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Дослідження проводилося на суб'єктах азійського походження</p>	Параметр (Одиниці)	Середнє значення $\pm$ SD (діапазон)		N = 48 (Суб'єкти, які отримали дозу (чоловіки))	N = 45 (Суб'єкти, які завершили дослідження (чоловіки))	Вік (років)	32 ( $\pm$ 6)	32 ( $\pm$ 6)	Вага (кг)	61,3 ( $\pm$ 7,8)	61,7 ( $\pm$ 7,9)	Висота (см)	166,9 ( $\pm$ 6,8)	166,8 ( $\pm$ 7,0)	ІМТ (кг/м) <sup>2</sup>	22,0 ( $\pm$ 2,5)	22,2 ( $\pm$ 2,5)
Параметр (Одиниці)	Середнє значення $\pm$ SD (діапазон)																	
	N = 48 (Суб'єкти, які отримали дозу (чоловіки))	N = 45 (Суб'єкти, які завершили дослідження (чоловіки))																
Вік (років)	32 ( $\pm$ 6)	32 ( $\pm$ 6)																
Вага (кг)	61,3 ( $\pm$ 7,8)	61,7 ( $\pm$ 7,9)																
Висота (см)	166,9 ( $\pm$ 6,8)	166,8 ( $\pm$ 7,0)																
ІМТ (кг/м) <sup>2</sup>	22,0 ( $\pm$ 2,5)	22,2 ( $\pm$ 2,5)																
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Резюме фармакокінетичних даних для Ельтромбопагу, доза: 1 <math>\times</math> 75 мг</p> <table border="1" data-bbox="592 1489 1517 1892"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th>Досліджуваний препарат (n=45)</th> <th>Референтний препарат (n=45)</th> </tr> <tr> <th>Середнє арифметичне <math>\pm</math> середньоквадратичне відхилення (Коефіцієнт варіації (%))</th> <th>Середнє арифметичне <math>\pm</math> середньоквадратичне відхилення (Коефіцієнт варіації (%))</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (мкг/мл)</td> <td>7,784 <math>\pm</math> 2,774 (35,639)</td> <td>8,068 <math>\pm</math> 3,172 (39,316)</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{72}</math> (мкг/мл)* (год)</td> <td>95,680 <math>\pm</math> 38,123 (39,844)</td> <td>99,920 <math>\pm</math> 41,866 (41,900)</td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}</math> (год.)<sup>^</sup></td> <td>3,000 (1,667 - 5,500)</td> <td>3,000 (2,000-6,500)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(<sup>^</sup>) <math>T_{max}</math> представлено як медіану (діапазон)</p> <p>Значення середнє геометричне найменших квадратів, співвідношення, 90% довірчих інтервалів, критерії прийнятності та результат БЕ на основі Ln-трансформованих даних для досліджуваного і референтного препаратів Ельтромбопагу</p>	Параметри	Досліджуваний препарат (n=45)	Референтний препарат (n=45)	Середнє арифметичне $\pm$ середньоквадратичне відхилення (Коефіцієнт варіації (%))	Середнє арифметичне $\pm$ середньоквадратичне відхилення (Коефіцієнт варіації (%))	$C_{max}$ (мкг/мл)	7,784 $\pm$ 2,774 (35,639)	8,068 $\pm$ 3,172 (39,316)	$AUC_{72}$ (мкг/мл)* (год)	95,680 $\pm$ 38,123 (39,844)	99,920 $\pm$ 41,866 (41,900)	$T_{max}$ (год.) <sup>^</sup>	3,000 (1,667 - 5,500)	3,000 (2,000-6,500)			
Параметри	Досліджуваний препарат (n=45)		Референтний препарат (n=45)															
	Середнє арифметичне $\pm$ середньоквадратичне відхилення (Коефіцієнт варіації (%))	Середнє арифметичне $\pm$ середньоквадратичне відхилення (Коефіцієнт варіації (%))																
$C_{max}$ (мкг/мл)	7,784 $\pm$ 2,774 (35,639)	8,068 $\pm$ 3,172 (39,316)																
$AUC_{72}$ (мкг/мл)* (год)	95,680 $\pm$ 38,123 (39,844)	99,920 $\pm$ 41,866 (41,900)																
$T_{max}$ (год.) <sup>^</sup>	3,000 (1,667 - 5,500)	3,000 (2,000-6,500)																

	Фармакокінетичний параметр	Середнє геометричне (n=45)		Співвідношення (%)
		Досліджуваний препарат	Референтний препарат	
	C <sub>max</sub> (мкг/мл)	7,309	7,401	98,76
	AUC <sub>72</sub> (мкг/мл)*(год)	89,049	90,877	97,99
	Фармакокінетичний параметр	90% довірчі інтервали	Критерії прийнятності	Підсумок щодо БЕ
	C <sub>max</sub> (мкг/мл)	(86,97%; 112,14%)	80,00% 125,00%	Біоеквівалентні
	AUC <sub>72</sub> (мкг/мл)*(год)	(88,01%; 109,10%)	80,00% 125,00%	
21. Результати безпеки	<p>У дослідженні не було зареєстровано жодного серйозного небажаного явища. Про одне (01) небажане явище (запаморочення) повідомив один (01) суб'єкт протягом усього дослідження, яке розглядалося як таке, що може бути пов'язане з референтним препаратом-R. За ступенем тяжкості небажане явище було легким.</p> <p>Отже, в цьому дослідженні застосування досліджуваного препарату та препарату порівняння було безпечним та добре переносилось учасниками при одноразовому пероральному прийомі, натщесерце.</p>			
22. Висновок (заключення)	<p>Досліджуваний лікарський засіб (Т) Ельтромбопаг (торгова назва Ельпатро) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 75 мг, виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія відповідає критеріям біоеквівалентності референтному препарату РЕВОЛЕЙД® (Ельтромбопаг), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 75 мг, в умовах прийому натщесерце, відповідно до критеріїв, викладених у протоколі дослідження у здорових дорослих людей.</p>			

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)



{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

## 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>Ельпатро</b> (Ельтромбопаг/ Eltrombopag) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг або 50 мг, або 75 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>генеричний лікарський засіб</b>
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати <b>генеричний лікарський засіб</b> (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:	
1) токсичність у разі одноразового введення	–
2) токсичність у разі повторних введень	–
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	—

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)



*Sant*

(підпис)

Сайлеш Раджендра Прасад  
(П. І. Б.)

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