

## 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>ЕРЛОТИНІБ-МІЛІ-25</b> <b>ЕРЛОТИНІБ-МІЛІ-100</b> <b>ЕРЛОТИНІБ-МІЛІ-150</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 ЕРЛОТИНІБ-МІЛІ-25, ЕРЛОТИНІБ-МІЛІ-100, ЕРЛОТИНІБ-МІЛІ-150 являє собою генеричний лікарський засіб, власні доклінічні дослідження не проводилися.</b>  <b>У матеріалах реєстраційного дос'є 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.)

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>ЕРЛОТИНІБ-МІЛІ-25 ЕРЛОТИНІБ-МІЛІ-100 ЕРЛОТИНІБ-МІЛІ-150</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 ЕРЛОТИНІБ-МІЛІ-25, ЕРЛОТИНІБ-МІЛІ-100, ЕРЛОТИНІБ-МІЛІ-150 являє собою генеричний лікарський засіб, власні клінічні дослідження не проводилися. 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, однодозове дослідження пероральної біоеквівалентності з двома послідовностями лікарського засобу Erlotinib Tablets 150 mg виробництва компанії Shilpa Medicare Limited, India в порівнянні з лікарським засобом „Tarceva®“ (Erlotinib) Tablets 150 mg виробництва компанії Roche Registration Limited, United Kingdom за участі здорових дорослих пацієнтів натще; дослідження № BA17600934-01.				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	Період	Початок дослідження	Дозування	Кінець дослідження	Останній амбулаторний зразок
	I	04 квітня 2018	05 квітня 2018	06 квітня 2018	08 квітня 2018
	II	20 квітня 2018	21 квітня 2018	22 квітня 2018	24 квітня 2018

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Гуджарат, Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 48 Фактична: 48
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: оцінити пероральну біоеквівалентність лікарського засобу Erlotinib Tablets 150 mg виробництва компанії Shilpa Medicare Limited, India порівняно з біоеквівалентністю лікарського засобу 'Tarceva®' (Erlotinib) Tablets 150 mg виробництва компанії Roche Registration Limited, United Kingdom у здорових пацієнтів натще.  Вторинні цілі: моніторинг побічних реакцій та забезпечення безпеки суб'єктів дослідження.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двоперіодне, подвійне, однодозове дослідження пероральної біоеквівалентності з двома послідовностями за участі здорових дорослих пацієнтів натще.
12. Основні критерії включення	До дослідження було залучено достатню кількість суб'єктів [48 + 04 додаткових суб'єкти (E1-E4)], щоб забезпечити прийом лікарського засобу для 48 здорових дорослих пацієнтів. Загалом 48 суб'єктів дослідження пройшли обидва періоди дослідження.  Суб'єктів із групи здорових добровольців, які пройшли скринінг за 28 днів до першого дня прийому лікарського засобу, розглядали як потенційних учасників дослідження. Суб'єкти були включені в дослідження лише після надання письмової заяви про інформовану згоду.  Здорові дорослі пацієнти чоловічої статі, котрі не курять та/або невагітні пацієнти жіночої статі, котрі не годують груддю, 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.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Erlotinib Tablets 150mg Спосіб застосування – пероральний. Вміст діючої речовини – 102,7%.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	'Tarceva®' (Erlotinib) Tablets 150 mg Спосіб застосування – пероральний. Вміст діючої речовини – 101,70%.
15. Супутня терапія	Суб'єктів дослідження проінструктували не приймати: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Жодних рецептурних лікарських засобів (включаючи варфарин, НПЗП, кортикостероїди, антихолінергічні засоби, інгібітори протонної помпи та антациди) протягом 14 днів до початку дослідження та протягом усього дослідження.</li> <li>• Жодних безрецептурних лікарських засобів, вітамінів та рослинних препаратів, тощо за 07 днів до початку дослідження та протягом усього дослідження.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>
16. Критерії оцінки ефективності	<ol style="list-style-type: none"> <li>Первинні фармакокінетичні параметри: <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-t}</math>.</li> <li>Вторинні фармакокінетичні параметри: <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{\%Extrap\_obs}</math>, <math>T_{max}</math>, <math>K_{el}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>K_{el\_Lower}</math>, <math>K_{el\_Upper}</math> і NUMPT.</li> </ol> <p>Для визначення біоеквівалентності 90% довірчий інтервал відносного середнього (середнього геометричного) значення випробуваного лікарського засобу проти референтного лікарського засобу для перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> має бути в межах від 80,00% до 125,00% для ерлотинібу.</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, та пов'язані з безпекою результати клінічних лабораторних досліджень (гематологія, біохімія, аналіз сечі, імунологічні тести). SGPT (сироваткову глутамінову пірвіноградну трансаміназу), SGOT (сироваткову глутамінову шавлеву трансаміназу), сироватковий білірубін і лужну фосфатазу вимірювали до початку дослідження в періоді II. Лабораторні параметри (гематологічні та біохімічні аналізи крові) повторно оцінювали в кінці дослідження.</p> <p>Дослідження безпеки (вимірювання основних показників життєвих функцій) проводили на початку дослідження, перед дозуванням, через 2, 4, 6 та 10 годин (<math>\pm</math> 40 хвилин) після прийому дози, перед закінченням кожного періоду дослідження та під час дослідження останнього амбулаторного зразка.</p> <p>Оцінка самопочуття: суб'єктам дослідження рекомендували повідомляти про будь-яку побічну реакцію. 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, фіксування основних показників життєвих функцій, та приблизно через 16,0 і 24,0 години після прийому дози та під час амбулаторного відбору проб за кожний період.</p> <p>У цьому дослідженні всі лабораторні параметри, що виходять за межі встановленого діапазону, оцінювались як клінічно незначущі під час оцінки після проведення дослідження.</p>
18. Статистичні методи	<p>Описова статистика: було розраховано середнє значення, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації, медіана, максимум і мінімум для всіх фармакокінетичних параметрів.</p> <p>Статистичний аналіз: статистичний аналіз проводили на основі фармакокінетичних даних суб'єктів дослідження за допомогою</p>

	<p>статистичного програмного забезпечення SAS® (версія: 9.4 SAS Institute Inc, США).</p> <p>Аналіз варіації: перетворені за натуральним логарифмом (Ln-transformed) <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> оцінювали статистично з використанням ПЗ PROC GLM від SAS® з огляду на різницю, обумовлену різними лікарськими засобами, періодами дослідження, послідовністю та суб'єктами в певній послідовності, в якості фіксованих ефектів.</p>																																																	
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>У дослідження було залучено достатню кількість суб'єктів – 48 суб'єктів дослідження, та 48 суб'єктів дослідження приймали дозу лікарських засобів та пройшли обидва періоди дослідження.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Суб'єкти, які приймали дозу (чоловіки) (N=48)</th> <th>Суб'єкти, які пройшли 2 періоди дослідження (чоловіки) (N=48)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>31 (± 7)</td> <td>31 (± 7)</td> </tr> <tr> <td>Вага (кг)</td> <td>65,6 (± 9,3)</td> <td>65,6 (± 9,3)</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>166,1 (± 5,2)</td> <td>166,1 (± 5,2)</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</td> <td>23,7 (± 3,2)</td> <td>23,7 (± 3,2)</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Суб'єкти, які приймали дозу (чоловіки) (N=48)	Суб'єкти, які пройшли 2 періоди дослідження (чоловіки) (N=48)	Вік (роки)	31 (± 7)	31 (± 7)	Вага (кг)	65,6 (± 9,3)	65,6 (± 9,3)	Зріст (см)	166,1 (± 5,2)	166,1 (± 5,2)	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	23,7 (± 3,2)	23,7 (± 3,2)																																		
Параметри	Суб'єкти, які приймали дозу (чоловіки) (N=48)	Суб'єкти, які пройшли 2 періоди дослідження (чоловіки) (N=48)																																																
Вік (роки)	31 (± 7)	31 (± 7)																																																
Вага (кг)	65,6 (± 9,3)	65,6 (± 9,3)																																																
Зріст (см)	166,1 (± 5,2)	166,1 (± 5,2)																																																
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	23,7 (± 3,2)	23,7 (± 3,2)																																																
20. Результати ефективності	<p><b>Резюме фармакокінетичних даних ерлотинібу (n=48), доза: 1 x 150мг</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ПАРАМЕТРИ</th> <th colspan="2">Тестовий продукт: Ерлотиніб таблетки 150 мг</th> <th colspan="2">Референтний продукт: Tarceva® (ерлотиніб) таблетки 150 мг</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коэф. варіації (%))</th> <th>N</th> <th>Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коэф. варіації (%))</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td>48</td> <td>1429,938 ± 501,280 (35,056)</td> <td>48</td> <td>1432,565 ± 434,706 (30,345)</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (нг.год/мл)</td> <td>48</td> <td>19922,004 ± 6973,999 (35,007)</td> <td>48</td> <td>22647,665 ± 8250,968 (36,432)</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-\infty}</math> (нг.год/мл)</td> <td>48</td> <td>20516,212 ± 7161,911 (34,909)</td> <td>48</td> <td>23399,869 ± 8637,295 (36,912)</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}</math></td> <td>48</td> <td>0,969 ± 0,032 (3,313)</td> <td>48</td> <td>0,967 ± 0,040 (4,173)</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{\%Extr\ ap\_obs}</math></td> <td>48</td> <td>3,041 ± 3,206 (105,442)</td> <td>48</td> <td>3,331 ± 3,984 (119,608)</td> </tr> <tr> <td><math>K_{el}</math> (1/год)</td> <td>48</td> <td>0,082 ± 0,033 (40,549)</td> <td>48</td> <td>0,078 ± 0,027 (34,591)</td> </tr> <tr> <td><math>t_{1/2}</math> (год)</td> <td>48</td> <td>9,850 ± 3,899 (39,585)</td> <td>48</td> <td>10,100 ± 3,810 (37,720)</td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}</math> (год)*</td> <td>48</td> <td>2,500 (0,667 – 4,500)</td> <td>48</td> <td>2,500 (1,000 – 5,000)</td> </tr> </tbody> </table>	ПАРАМЕТРИ	Тестовий продукт: Ерлотиніб таблетки 150 мг		Референтний продукт: Tarceva® (ерлотиніб) таблетки 150 мг		N	Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коэф. варіації (%))	N	Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коэф. варіації (%))	$C_{max}$ (нг/мл)	48	1429,938 ± 501,280 (35,056)	48	1432,565 ± 434,706 (30,345)	$AUC_{0-t}$ (нг.год/мл)	48	19922,004 ± 6973,999 (35,007)	48	22647,665 ± 8250,968 (36,432)	$AUC_{0-\infty}$ (нг.год/мл)	48	20516,212 ± 7161,911 (34,909)	48	23399,869 ± 8637,295 (36,912)	$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	48	0,969 ± 0,032 (3,313)	48	0,967 ± 0,040 (4,173)	$AUC_{\%Extr\ ap\_obs}$	48	3,041 ± 3,206 (105,442)	48	3,331 ± 3,984 (119,608)	$K_{el}$ (1/год)	48	0,082 ± 0,033 (40,549)	48	0,078 ± 0,027 (34,591)	$t_{1/2}$ (год)	48	9,850 ± 3,899 (39,585)	48	10,100 ± 3,810 (37,720)	$T_{max}$ (год)*	48	2,500 (0,667 – 4,500)	48	2,500 (1,000 – 5,000)
ПАРАМЕТРИ	Тестовий продукт: Ерлотиніб таблетки 150 мг		Референтний продукт: Tarceva® (ерлотиніб) таблетки 150 мг																																															
	N	Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коэф. варіації (%))	N	Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (коэф. варіації (%))																																														
$C_{max}$ (нг/мл)	48	1429,938 ± 501,280 (35,056)	48	1432,565 ± 434,706 (30,345)																																														
$AUC_{0-t}$ (нг.год/мл)	48	19922,004 ± 6973,999 (35,007)	48	22647,665 ± 8250,968 (36,432)																																														
$AUC_{0-\infty}$ (нг.год/мл)	48	20516,212 ± 7161,911 (34,909)	48	23399,869 ± 8637,295 (36,912)																																														
$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	48	0,969 ± 0,032 (3,313)	48	0,967 ± 0,040 (4,173)																																														
$AUC_{\%Extr\ ap\_obs}$	48	3,041 ± 3,206 (105,442)	48	3,331 ± 3,984 (119,608)																																														
$K_{el}$ (1/год)	48	0,082 ± 0,033 (40,549)	48	0,078 ± 0,027 (34,591)																																														
$t_{1/2}$ (год)	48	9,850 ± 3,899 (39,585)	48	10,100 ± 3,810 (37,720)																																														
$T_{max}$ (год)*	48	2,500 (0,667 – 4,500)	48	2,500 (1,000 – 5,000)																																														

(\* )  $T_{max}$  представлений у вигляді медіани (діапазону).

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 ерлотинібу (n=48) наведені нижче:

Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне				Відношення (%)
	N	T	N	R	
$C_{max}$ (нг/мл)	48	1324,904	48	1355,201	97,76
$AUC_{0-t}$ (нг.год/мл)	48	18515,420	48	21041,715	87,99

Фармакокінетичні параметри	90% довірчі інтервали	Критерії прийнятності	Результати БЕ
$C_{max}$ (нг/мл)	(89,06%; 107,32%)	80,00% – 125,00%	Біоеквівалентний
$AUC_{0-t}$ (нг.год/мл)	(81,49%; 95,01%)	80,00% – 125,00%	


21. Результати безпеки

Протягом цього дослідження не було зареєстровано жодних побічних реакцій/серйозних побічних реакцій.

22. Висновок (заключення)

На основі отриманих результатів, лікарський засіб Erlotinib Tablets 150 mg виробництва компанії Shilpa Medicare Limited, India та лікарський засіб Tarceva® (Erlotinib) Tablets 150 mg виробництва компанії Roche Pharma AG, Emil-Barell-Strasse I, D-79639, Grenzach-Wyhlen, Germany, власник РП компанія Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City, AL7 1TW, United Kingdom 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.). Загалом, лікарський засіб Erlotinib Tablets 150 mg добре переносився у вигляді одноразової пероральної дози (1 × 150 мг) як випробуваного, так і референтного лікарського засобу, які приймали натще.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

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