

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):	ІБРУНАТ 140 (IBRUNAT 140) капсули тверді, 140 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ІБРУНАТ 140 (IBRUNAT 140) капсули тверді, 140 мг Генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	о	так	☒	Ні	якщо ні, обґрунтувати
					ІБРУНАТ 140 (IBRUNAT 140) капсули тверді, 140 мг, генеричний лікарський засіб, заявник та виробник НАТКО Фарма Лімітед (NATCO Pharma Limited), Індія, подається на державну реєстрацію за типом Заяви та Реєстраційної форми на генеричний лікарський засіб. Виробником не проводились власні доклінічні дослідження у відповідності до регуляторних вимог ЄС, США та України до матеріалів

реєстраційного
досьє на
генеричні
лікарські засоби.
Фармакодинаміч-
ні, фармакокіне-
тичні та
токсикологічні
властивості
діючої речовини:
ібрутинібу є
добре відомими.
Беручи до уваги,
що зазначена
діюча речовина
відома більше 20
років та
використовується
у клінічній
практиці більше
15 років, Заявник
не надає ніяких
додаткових
доклінічних
досліджень, окрім
огляду
фармакологічних
та токсиколо-
гічних
властивостей,
описаних у
наукових
літературних
джерелах.

2. Фармакологія:

1) первинна фармакодинаміка

Вважається, що В-клітинна лімфома та хронічна лімфоцитарна лейкемія виникають внаслідок мутації, набутої під час розвитку В-клітин; таким чином, для підтримки життєздатності В-клітинних злоякісних новоутворень необхідна сигналізація через рецептор В-клітин (BCR). Тирозинкіназа Брутона (Btk) - це фермент у шляху передачі сигналу через рецептор В-клітин, який бере участь у підтримці злоякісних пухлин В-клітин. Ібрутиніб є незворотнім інгібітором тирозинкінази Брутона. Необоротність дії

	препарату пояснюється електрофільною групою, яка ковалентно зв'язується зі специфічним цистеїном (Cys-481) в активному центрі Btk.
2) вторинна фармакодинаміка	Ібрутиніб інгібував ВТК при значенні IC50 0,46 нМ. Таким чином, не можна не враховувати потенціал нецільового негативного впливу ібрутинібу на людину через пригнічення мішеней, не пов'язаних з ВТК, до яких препарат виявляв подібні інгібуючі ефекти (тобто, виходячи з значень IC50).
3) фармакологія безпеки	Фармакологічна оцінка безпеки включала оцінку <i>in vitro</i> активності каналів hERG та електрофізіології серця, а також оцінку <i>in vivo</i> нейроповедінки, дихальної функції та серцево-судинних параметрів після введення ібрутинібу. Препарат та його метаболіт М37 пригнічували активність каналу hERG залежно від концентрації в дослідженнях, проведених на клітинах HEK293; значення IC50 становили 0,97 мкМ та 9,6 мкМ відповідно, що свідчить про те, що в той час як ібрутиніб є низькопотужним блокатором каналу hERG, його метаболіт має незначний потенціал блокування каналу hERG або взагалі його не має. Однак ібрутиніб не впливав на подовження QT при дослідженні на притомних собаках. Середній інтервал RR подовжувався, але це, схоже, було вторинним щодо пригнічення частоти серцевих скорочень, яке спостерігалось при застосуванні середньої дози 24 мг/кг (пригнічення до 20%) та високої дози 150 мг/кг (пригнічення до 30%) у період від 1 до 6 годин після прийому дози. Пульсовий тиск підвищувався до 12% при застосуванні середньої дози (СД) від 1 до 6 годин після прийому, але не був настільки підвищеним при застосуванні високої дози (ВД). Інтервал QTcV був скорочений на 14 мілісекунд при застосуванні ВД з піком через 3 години після прийому дози. Не було виявлено жодних пов'язаних з препаратом змін параметрів ЦНС. У собак з гіпертонічною хворобою спостерігалось зниження

		приливної об'єму на 6% до 3 годин після введення дози, хоча цей результат міг бути результатом варіабельності вихідного рівня. Інших змін у респіраторних параметрах не спостерігалось.
4) фармакодинамічні взаємодії		Сумісне застосування сильних або помірних інгібіторів CYP3A4 з ібрутинібом може призвести до підвищення експозиції ібрутинібу і, як наслідок, до підвищення ризику токсичності. І навпаки, одночасне застосування індукторів CYP3A4 може призвести до зниження експозиції ібрутинібу і, як наслідок, до ризику відсутності ефективності. Тому слід уникати одночасного застосування ібрутинібу з сильними інгібіторами CYP3A4 та сильними або помірними індукторами CYP3A4, якщо це можливо, і розглядати можливість сумісного застосування лише тоді, коли потенційна користь явно переважає потенційний ризик. За необхідності застосування інгібітора CYP3A4 пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо ознак токсичності ібрутинібу.
3. Фармакокінетика:		
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації		Дані відсутні
2) всмоктування		Абсолютна біодоступність ібрутинібу натще у здорових добровольців становила 2,9% (90% ДІ: 2,1, 3,9). Ібрутиніб всмоктується після перорального застосування з медіаною T_{max} від 1 години до 2 годин. <i>Вплив їжі</i> Прийом препарату з висококалорійною та жирною їжею (від 800 до 1000 калорій з приблизно 50% загальної калорійності їжі за рахунок жирів) підвищував C_{max} ібрутинібу у 2-4 рази, а AUC - приблизно у 2 рази порівняно з прийомом ібрутинібу

		після нічного голодування.
3) розподіл		Оборотне зв'язування ібрутинібу з білками плазми крові людини <i>in vitro</i> становило 97,3% без залежності від концентрації в діапазоні від 50 нг/мл до 1000 нг/мл. Об'єм розподілу (V_d) становив 683 л, а уявний об'єм розподілу у стаціонарному стані ($V_{d,ss}/F$) - приблизно 10 000 л.
4) метаболізм		Метаболізм є основним шляхом елімінації ібрутинібу. Він метаболізується до кількох метаболітів, головним чином за допомогою цитохрому P450 (CYP) 3A і незначною мірою за допомогою CYP2D6. Активним метаболітом є дигідродіоловий метаболіт з інгібуючою активністю щодо ВТК приблизно у 15 разів нижчою, ніж у ібрутинібу.
5) виведення		Ібрутиніб, переважно у вигляді метаболітів, виводиться в основному з калом. Після одноразового перорального застосування радіоактивно міченого ібрутинібу, 90% радіоактивності виводилося протягом 168 годин, причому 80% виводилося з калом і менше 10% - з сечею. Незмінений ібрутиніб становив 1% від радіоактивно міченої дози, що виводилася з калом, і не виводився з сечею, а решта дози виводилася у вигляді метаболітів.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)		Сумісне застосування сильних або помірних інгібіторів CYP3A4 з ібрутинібом може призвести до підвищення експозиції ібрутинібу і, як наслідок, до підвищення ризику токсичності. І навпаки, одночасне застосування індукторів CYP3A4 може призвести до зниження експозиції і, як наслідок, до ризику відсутності ефективності. Тому слід уникати одночасного застосування ібрутинібу з сильними інгібіторами CYP3A4 та сильними або помірними індукторами CYP3A4, якщо це можливо, і розглядати можливість сумісного застосування лише тоді, коли потенційна користь від

		застосування явно переважає потенційний ризик. Якщо необхідно застосовувати інгібітор СYP3A4, пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення ознак токсичності ібрутинібу. Якщо необхідно застосовувати індуктор СYP3A4, слід ретельно спостерігати за пацієнтами для виявлення ознак недостатньої ефективності ібрутинібу.
7) інші фармакокінетичні дослідження		Дослідження розподілу проводили на щурах лінії Long Evans. Високі концентрації радіоактивності, похідної ¹⁴CPCI-32765, були виявлені в наступних тканинах через 1 годину після введення 10 мг/кг радіоактивно міченого ібрутинібу: тонкий кишечник > стравохід > печінка > сечовий міхур > нирки. Відсоток радіоактивності, пов'язаної з клітинною фракцією крові (з переважанням еритроцитів), становив від 15,9% через 1 годину після введення дози до 100% при остаточному відборі зразків через 504 години після введення дози. PCI-32765 ковалентно зв'язується з гемоглобіном щурів. Зв'язування препарату з білками плазми крові становило від 96 до 99% у зразках, отриманих від гризунів, собак та людей. CYP3A4 та 3A5 є основними ізоферментами, що беруть участь у метаболізмі PCI-32765. Виведення з жовчю було основним шляхом елімінації ¹⁴CPCI-32765 у щурів-самців.
4. Токсикологія:		
1) токсичність у разі одноразового введення		Миші: Тварини витримували дози до 2000 мг/кг. Хоча при дозах 500 або 1000 мг/кг не спостерігалось жодних клінічних ознак, при дозі 2000 мг/кг у кількох мишей спостерігалися легкі симптоми, такі як бездіяльність, птоз та/або зниження

		температури тіла та утруднене дихання. Щури: Вводили дози ібрутинібу до 2000 мг/кг. Смертельні випадки спостерігалися протягом 7 днів після введення доз 1000 мг/кг (самки) та 2000 мг/кг (самці). Виявлені ознаки включали: клінічні ознаки (пов'язані з ШКТ, шкірою та виснаженням), втрату ваги та грубі патологічні зміни в шкірі та ШКТ. Собаки: Собаки переносили пероральні дози ібрутинібу до 200 мг/кг з легкою атаксією та/або гіпоактивністю через 2 години після введення. Маркування <i>ex vivo</i> флуоресцентним зондом активного центру Btk у моонуклеарних клітинах периферичної крові показало, що одноразова доза ібрутинібу 100 мг/кг призводила до повного заповнення активного центру протягом щонайменше 24 годин після введення.
2) токсичність у разі повторних введень		
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>		В аналізі бактеріальних зворотних мутацій <i>in vitro</i> з використанням методу інкорпорації пластин ібрутиніб не спричиняв генотоксичної реакції на штами <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 та <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>, за відсутності або наявності активації S9. У тесті хромосомних аберацій ссавців <i>in vitro</i> ібрутиніб виявився позитивним щодо індукції структурних хромосомних аберацій.
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)		У кластогенетичному аналізі <i>in vivo</i> при пероральному введенні гризунам у дозах 500, 1000, 2000 мг/кг ключові результати дослідження свідчать про те, що препарат не спричиняє значного збільшення кількості мікроядерних поліхромних

еритроцитів у кістковому мозку мишей-самців. - Смертності та клінічних ознак не відмічено. Не пов'язане з концентрацією зниження співвідношення PCEs/ECs відносно контрольних груп транспортних засобів до 10% спостерігалось у групах, які отримували досліджуваний зразок, через 24 години після введення концентрації. Через 48 годин після введення концентрації спостерігалось зниження на 20 % співвідношення PCEs/ECs у групі, яка отримувала тестовий зразок, через 48 годин після введення концентрації. Статистично значущого збільшення частоти виникнення MPCEs в групах, які отримували досліджуваний засіб, порівняно з контрольними групами інших засобів, не спостерігалось через 24 або 48 годин після введення концентрації ($p \leq 0,05$). Позитивний контроль, циклофосфамід, індукував статистично значуще збільшення частоти виникнення MPCEs ($p \leq 0,05$). Кількість випадків MPCEs в групах контролю транспортних засобів не перевищувала історичного діапазону контролю транспортних засобів, наведеного в цьому документі.

Токсикокінетичний аналіз показав значну системну експозицію ібрутинібу на всіх рівнях концентрації через 1 та 4 години після прийому. Максимальні концентрації в плазмі спостерігалися через 4 години після прийому порівняно з 1 годиною після прийому. Підвищення концентрацій у плазмі загалом було пропорційним до концентрації.

4) канцерогенність:

Ібрутиніб не був канцерогенним у 6-місячному дослідженні на трансгенних (Tg.rasH2) мишах при пероральних дозах до 2000 мг/кг/добу з експозицією, що приблизно у 23 (самці) - 37 (самки) разів перевищувала AUC ібрутинібу у людини при дозі 560 мг на добу. Ібрутиніб не має генотоксичних властивостей при тестуванні на бактеріях, клітинах ссавців або мишах.

довгострокові дослідження

Основні 13-тижневі неклінічні токсикологічні дослідження були проведені на щурах та собаках, яким вводили ібрутиніб один раз на добу. У щурів були виявлені такі гістопатологічні зміни в органах/тканинах-мішенях: лімфоїдне виснаження в лімфатичних вузлах, селезінці та тимусі; набряк та атрофія плоского епітелію в не залозистому шлунку; запалення в кишечнику, ациарна атрофія в підшлунковій залозі; потоншення кортикальної кістки з меншою кількістю первинних трабекул. Первинною токсикологічною мішенню у собак, які отримували дозу протягом 4 або 13 тижнів, був кишковий тракт (запалення). Додаткові гістопатологічні зміни, виявлені у собак, які отримували дозу протягом 13 тижнів, включали лімфоїдне виснаження пейєрових плям і дегенерацію гладких м'язів шлунка. Як у щурів, так і у собак, пов'язані з лікуванням м'які випорожнення та/або діарея були постійним клінічним проявом. У щурів часто спостерігали червоний матеріал навколо носа, що вважалося можливим пов'язаним з епістаксисом. Більшість симптомів повністю або частково зникали після одужання, що свідчить про відсутність довготривалої травми. Часткове або неповне відновлення ациарної атрофії підшлункової залози, виявленої у щурів, було пов'язане з фіброзом, відкладенням коричневого пігменту, схожого на гемосидерин, та змішаним запальним інфільтратом і попередньою схильністю до цього виду, отже, ризик токсичності, пов'язаної з підшлунковою залозою, у людей вважається низьким. Дистрофія рогівки виявлена у 4-тижневому дослідженні на собаках при перевищенні експозиції більш ніж у 2,3 рази на основі NOAEL; у щурів не було виявлено уражень рогівки; можна зробити висновок, що ризик розвитку дистрофії рогівки у пацієнтів є низьким.

короткострокові дослідження або дослідження

У дослідженнях токсичності на щурах і собаках тривалістю до 92 днів не було

середньої тривалості	виявлено жодних ефектів лікування на репродуктивні тканини. Дослідження фертильності самців та самок не проводилися (див. розділ 5.3. SmPC). Відсутність спеціальних досліджень фертильності та раннього ембріонального розвитку є прийнятною відповідно до настанови ICH S9, оскільки, як правило, немає необхідності у проведенні досліджень фертильності для обґрунтування лікування пацієнтів на пізніх стадіях захворювання.
додаткові дослідження	Дані відсутні
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	У вагітних щурів ібрутиніб у дозі 80 мг/кг/добу асоціювався з підвищеною постімплантаційною втратою та збільшенням вісцеральних (серце та магістральні судини) вад розвитку та скелетних варіацій з експозицією, що у 14 разів перевищувала AUC, виявлену у пацієнтів при добовій дозі 560 мг. У дозі ≥ 40 мг/кг/добу ібрутиніб асоціювався зі зниженням маси тіла плода (співвідношення AUC $\geq 5,6$ порівняно з добовою дозою 560 мг у пацієнтів). Отже, NOAEL плода становила 10 мг/кг/добу (приблизно в 1,3 рази більше, ніж AUC ібрутинібу в дозі 560 мг на добу). У вагітних кролиць ібрутиніб у дозі 15 мг/кг/добу або вище асоціювався з вадами розвитку скелета (зрощені грудини), а ібрутиніб у дозі 45 мг/кг/добу асоціювався з підвищеною постімплантаційною втратою. Ібрутиніб спричиняв мальформації у кролів у дозі 15 мг/кг/добу (приблизно у 2,0 рази вище експозиції (AUC) у пацієнтів з MCL, які отримували ібрутиніб у дозі 560 мг на добу, та у 2,8 рази вище експозиції у пацієнтів з CLL або WM, які отримували ібрутиніб у дозі 420 мг на добу). Отже, NOAEL плода становила 5 мг/кг/добу (приблизно в 0,7 раза вище AUC ібрутинібу в дозі 560 мг на добу).
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	У самців і самок щурів не спостерігалось впливу на фертильність або репродуктивну здатність до максимальної

		досліджуваної дози, 100 мг/кг/добу (HED 16 мг/кг/добу).
ембріотоксичність		Пероральне дослідження ембріонального розвитку плода в дозах 10, 40, 80 мг/кг показало, що несприятливі маткові ефекти (підвищена постімплантаційна втрата та підвищена резорбція) були очевидними при застосуванні високої дози ібрутинібу 80 мг/кг. Токсичність для плода (вісцеральні вади розвитку та варіації, а також варіації скелета) була найбільш помітною при застосуванні високої дози 80 мг/кг. Зниження маси тіла плода спостерігалось при застосуванні середньої дози (40 мг/кг) та високої дози (80 мг/кг). Материнська токсичність спостерігалась переважно при дозі 80 мг/кг. AUC у тварин при застосуванні ібрутинібу в дозі 80 мг/кг приблизно в 14 разів перевищує AUC у пацієнтів з MCL, які отримували дозу 560 мг/добу, і в 20 разів - AUC у пацієнтів з CLL, які отримували дозу 420 мг/добу. Значення AUC для людини, використані для перерахунку, становлять 933 нг-год/мл для MCL та 680 нг-год/мл для CLL. AUC у тварин при застосуванні ібрутинібу в дозі 40 мг/кг приблизно в 6 разів перевищує AUC у пацієнтів з MCL, які отримували дозу 560 мг/добу, і у 8 разів - AUC у пацієнтів з CLL, які отримували дозу 420 мг/добу. Статистично значуще зниження середньогрупової маси тіла при застосуванні 80 мг/кг відзначалося, починаючи з 15-го дня лікування. Відсоток зниження від контролю при застосуванні 80 мг/кг становив приблизно 3,5, 4,5, 7, 10 та 14% на 15, 16, 17, 18, 19 та 20 групах відповідно.
пренатальна і постнатальна токсичність		Ібрутиніб показаний при поширеному раку, дослідження фертильності та пре- і постнатального розвитку не проводилися.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія		Вади розвитку м'яких тканин були відмічені у 1 та 4 групах по 40 та 80 мг/кг/добу, відповідно.

80 мг/кг:

Декстрокардія (серце і великі та магістральні кровоносні судини зміщені вбік): плід. Персистуючий truncus arteriosus (легеневі артерії, які виникли з висхідної аорти, права легенева артерія, що протікає ретроезофагеально) та дефект міжшлуночкової перегородки (отвір розміром 1 мм у передній частині перегородки): Ретроезофагеальна дуга аорти (дуга аорти зміщується в ретроезофагеальний бік одразу за лівою сонною артерією і повертається в нормальне положення поряд з артеріальною протокою): Правобічна дуга аорти (дуга аорти і низхідна аорта проходять праворуч від хребтового стовпа і правої сонної і підключичні артерії виникли незалежно від дуги аорти [без брахіоцефального стовбура], а ліва сонна і підключична артерії виникли із загальної судини від дуги аорти): плід.

40 мг/кг:

Перервана дуга аорти (брахіоцефальний стовбур і ліва сонна артерія відходять від висхідної аорти, ліва підключична артерія відходить від низхідної аорти, а артеріальна протока сполучається з низхідною аортою). Середнє значення % на послід перерваної дуги аорти (0,3% на послід) було в межах діапазону даних історичного контролю (від 0,0% до 0,3% на послід) і було відмічено у одного плода.

6) місцева переносимість

Дослідження місцевої переносимості не були представлені. Оскільки передбачуваний клінічний шлях застосування - пероральний, і цей шлях був використаний у дослідженнях токсичності, спеціальні окремі дослідження місцевої переносимості не потрібні. Місцева переносимість ібрутинібу була оцінена в рамках досліджень загальної токсичності.

7) додаткові дослідження токсичності:

Фототоксичність:

На основі оцінки УФ-спектру, фотостабільності та даних щодо розподілу на тваринах ризик виникнення фототоксичних реакцій у людей, які отримують ібрутиніб перорально, вважається мінімальним. Хоча спектр поглинання ультрафіолетового випромінювання поширюється на низькому рівні до 330 нм, максимуми поглинання спостерігаються при 259 і 287 нм, які знаходяться за межами діапазону 290-700 нм електромагнітного спектра, що асоціюється з можливою фототоксичністю. Поглинання вище 290 нм є мінімальним і становить лише 9% від загального поглинання на довжинах хвиль від 200 до 800 нм. Крім того, дослідження фотостресу ібрутинібу з використанням ксенонової лампи протягом 4 днів у суворих умовах (27-кратна експозиція 1,2 мільйона люксів на годину згідно з настановою ICH Q1B) показало, що ібрутиніб загальною стабільний за таких умов, з деградацією приблизно 2%.

Дослідження фототоксичності *in vitro* на фібробластах мишей лінії Balb/c 3T3 шляхом визначення відносного зниження життєздатності (зниження поглинання нейтрального червоного) клітин, які зазнали впливу досліджуваного препарату в присутності або за відсутності УФ-опромінення, показало відсутність фототоксичного потенціалу ібрутинібу.

антигенність (утворення антитіл)

Ібрутиніб показаний при поширеному раку, дослідження антигенності не проводилися.

імунотоксичність

У рамках 13-тижневого токсикологічного дослідження у щурів було проаналізовано імунофенотипування у відібраних зразках крові. Отримані дані свідчать про пов'язані з лікуванням зміни у відсотковому співвідношенні Т-лімфоцитів і В-лімфоцитів зі зниженням відсотка В-лімфоцитів і, як наслідок,

підвищенням відсотка загальних Т-лімфоцитів і природних кілерів у периферійній крові. Спеціальних досліджень метаболітів не представлено. Заявник додатково провів дослідження функціональної імунотоксичності на щурах. Дані імунної функції показують, що ібрутиніб у дозозалежний спосіб може пригнічувати TDAR-відповіді та оборотно знижувати загальну концентрацію IgG після ін'єкції KLN. Така токсичність для імунної системи узгоджується з фармакологічним механізмом дії, дані вказують на відновлення після припинення введення, і результати не викликають занепокоєння.

Дані авторентгенографії всього тіла пігментованих щурів, яким перорально вводили радіоактивно мічений ^{14}C -ібрутиніб, вказують на те, що невелика кількість досліджуваного препарату або метаболітів розподіляється в пігментованій і непігментованій шкірі та структурах очей; ^{14}C -ібрутиніб розподіляється в шкірі та очах щурів, і сигнал перевищує рівень виявлення в шкірі також через 336 годин. Акумуляції в шкірі не виявлено. Див. розділ «Клінічна безпека».

дослідження механізмів дії

У клітинах лінії Mino з мантийної клітинної лімфоми (MCL) ібрутиніб інгібував як автофосфорилування (pY223), так і транс-фосфорилування (pY551) Btk, а також фосфорилування наступних сигнальних білків PLC γ 2, Akt, Erk і Jnk після стимуляції анти-IgM або цитокінами CXCL12 і CXCL13. Подібні інгібуючі ефекти також спостерігалися в нормальних CD19+B-клітинах людини і в первинних клітинах MCL людини (дані не показані). Анти-IgM (BCR) стимульовану адгезію клітин Jeko1 та HBL2 до фібронектину або VCAM-1 пригнічував (на 50-70%) ібрутиніб (100 нМ). Подібні інгібуючі ефекти ібрутинібу спостерігалися при активації адгезії цитокінами CXCL12 і CXCL13.

лікарська залежність	Ібрутиніб показаний при поширених формах раку, дослідження медикаментозної залежності не проводились.
токсичність метаболітів	Ібрутиніб показаний при поширеному раку, дослідження токсичності метаболітів препарату не проводилися.
токсичність домішок	Структури фактичних домішок, які були виявлені на рівні або вище порогового значення ICH у звітності 0,05% принаймні в 1 виготовленій партії ібрутинібу під час випуску або під час тестування на стабільність, були встановлені на основі аналізу мас-спектрометрії та/або НМР. На основі теоретичних міркувань також було встановлено структури потенційних домішок, які обґрунтовано очікуються в ібрутинібі. Всього було виявлено 22 фактичні або потенційні домішки. Була оцінена можливість мутагенної дії домішок. Усі домішки були класифіковані як немутагенні.
інше	Дані відсутні
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	У системах in vitro, а також на мишах, щурах, кроликах і собаках було проведено повний ряд токсикологічних досліджень, які підтвердили оцінку безпеки ібрутинібу за поточними показаннями. Органами-мішенями ібрутинібу є шлунково-кишковий тракт і лімфоїдна тканина. Загальні токсикологічні дослідження були проведені на відповідних видах тварин, дотримуючись способу введення та схем дозування, які належним чином вирішували питання безпеки при застосуванні людиною. Загалом профіль токсичності був подібним у гризунів і не гризунів. Один поширений побічний ефект у пацієнтів, які отримували ібрутиніб, тромбоцитопенія, не спостерігався доклінічно. Навпаки, у щурів і собак спостерігалось збільшення кількості тромбоцитів, а також рівні фібриногену. Обидві знахідки у тварин

можуть бути вторинними щодо шлунково-кишкової кровотечі та запалення.

Повідомлялося про дозозалежне подовження інтервалу RR і зниження частоти серцевих скорочень у собак. Дослідження зв'язування рецепторів *in vitro* виявили, що ібрутиніб може зв'язуватися з транспортом дофаміну (DAT). Ібрутиніб інгібував зв'язування радіоліганду з рецептором DAT з IC50 0,995 нМ (порівняно з інгібуванням Btk з IC50 = 0,46 нМ). Невідомо, чи подовження інтервалу RR і зниження ЧСС були нецільовим ефектом через інгібування дофаміну. У щурів, які отримували ≥ 100 мг/кг протягом 13 тижнів, було виявлено мінімальне або помірне зменшення кортикальних і трабекулярних кісток. Механізм, що лежить в основі виявлення кісток, не визначено. Це може бути прямий ефект ібрутинібу або, можливо, пов'язаний з гострим запаленням. Повідомлялося про опосередковану запаленням остеопенію (ІМО) під час гострого запалення у зростаючих щурів через тимчасове пригнічення формування кісток.

Ібрутиніб є необоротним інгібітором тирозинкінази Брутона (Btk); він ковалентно зв'язується з цистеїном в активному центрі Btk. Загальні токсикологічні дослідження на щурах і собаках визначили шлунково-кишковий тракт, лімфоїдні тканини, кістки та шкіру як основну мішень токсичності. Ібрутиніб не був мутагенним у бактеріальному тесті Еймса або кластогенним у тесті на хромосомні аберації в клітинах яєчників китайського хом'яка (СНО). Ібрутиніб не збільшував формування мікроядр у мишей після перорального прийому доз до 2000 мг/кг. Мутагенність домішок оцінювали за допомогою тесту Еймса або 2 обчислювальних аналізів SAR. Випробувані домішки не були мутагенними.

Репродуктивну токсичність ібрутинібу, досліджували на щурах і кроликах. Ібрутиніб застосовували перорально вагітним щурам в період органогенезу в дозах 10, 40 і 80 мг/кг/добу. Підвищені

постімплантаційні втрати та посилена резорбція спостерігалася при високій дозі 80 мг/кг. При високій дозі 80 мг/кг спостерігалася фетальна токсичність (вісцеральні вади розвитку та зміни, а також зміни скелета). Зменшення ваги плода спостерігалася при дозах ібрутинібу в 40 мг/кг і 80 мг/кг. Доза 80 мг/кг призвела до токсичності для матері. Доза 80 мг/кг/добу у тварин призвела до експозиції (загальна AUC), яка приблизно в 14 разів перевищує AUC у пацієнтів із MCL (доза ібрутинібу 560 мг/добу) та у 20 разів перевищувала AUC у пацієнтів із CLL (доза ібрутинібу 420 мг/добу). Експозиція при дозі 40 мг/кг/добу приблизно в 6 разів перевищувала AUC у пацієнтів з MCL і у 8 разів перевищувала AUC у пацієнта з CLL.

У дослідженні проведеному на кроликах, ібрутиніб застосовували перорально вагітним тваринам у період органогенезу в дозах 10, 30 та 100 мг/кг/добу. При дозі ібрутинібу 100 мг/кг, що перевищує токсичну дозу для матері (230 мг/кг/добу), спостерігалися ембріо-фетальні токсичні ефекти. Результати включали збільшення резорбції та втрати імплантації, зменшення життєздатності плодів і маси тіла плода, а також спонтанні аборти. У загальних токсикологічних дослідженнях ібрутиніб не викликав побічних ефектів у репродуктивних органах чоловіків і жінок.

Заявник

(підпис)

Санджів Кумар Бхагат
(П. І. Б.)



28.44.2425

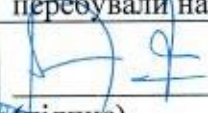
Додаток 30

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):	ІБРУНАТ 140 капсули тверді, 140 мг				
2. Заявник	Натко Фарма Лімітед Natco Pharma Limited				
3. Виробник	Натко Фарма Лімітед Natco Pharma Limited				
4. Проведені дослідження	☒	так	☐	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Подвійне сліпе, збалансоване, рандомізоване, два методи лікування, дві послідовності, чотири періоди, одна доза, повністю повторне, перехресне дослідження біоеквівалентності препарату Ібрутиніб 140 мг у капсулах виробництва Натко Фарма Лімітед, Індія, та препарату Імбрувіка® (Ібрутиніб) 140 мг у твердих капсулах виробництва Янссен Інк., Канада за участю здорових дорослих добровольців, які перебувають натше. Код дослідження: AZBE112006				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (Дослідження біоеквівалентності)				
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку клінічного дослідження (дата реєстрації I період) : 18 лютого 2021 року Дата завершення клінічного дослідження (дата публікації відбору зразків для дослідження): 13 березня 2021				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 30 суб'єктів Фактична: 30 суб'єктів				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити біоеквівалентність між досліджуваним та референтним препаратами.				
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе, збалансоване, рандомізоване, два методи лікування, дві послідовності, чотири періоди, одна доза, повністю повторне, перехресне, пероральне дослідження біоеквівалентності.				
12. Основні критерії включення	1. Здорові чоловіки та/або невагітні жінки, які не годують груддю, грамотні добровольці віком від 18 до 45 років (обидва роки включно) з ІМТ 18,50-29,99 кг/м ² та вагою >50 кг. 2. Здорові добровольці, оцінені на основі медичної історії, показників життєдіяльності та загального клінічного обстеження. 3. Нормальні або клінічно незначущі біохімічні, гематологічні, показники сечі та серологічні показники. 4. Нормальна або клінічно незначуща ЕКГ.				

	5. Негативний тест сечі на наркотики, аналіз дихання на алкоголь для чоловіків і жінок, а також негативний тест на вагітність для жінок, які не планують вагітніти під час дослідження та протягом 3 місяців після його завершення. 6. Добровольці, які готові використовувати прийнятні методи контрацепції. 7. Добровольці, які можуть дати письмову інформовану згоду та ефективно спілкуватися.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ІБРУНАТ 140, капсули тверді 140 мг внутрішньо, одноразова доза
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Імбрувіка® (Ібрутиніб) 140 мг внутрішньо, одноразова доза
15. Супутня терапія	Не застосовувалась.
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка ефективності в дослідженні не проводилася, оскільки це фармакокінетичне кінцеве дослідження. Зразки венозної крові були відібрані у тридцяти (30) суб'єктів у різні моменти часу. Оцінювали фармакокінетичні параметри Ібрутинібу в плазмі крові.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка життєвих показників та безпеки учасників буде проводитися відповідно до стандартних операційних процедур. У кожному періоді такі життєві параметри, як частота пульсу, артеріальний тиск і самопочуття, будуть записуватися під час реєстрації, а також на 00:00 (перед прийомом дози), 02:00, 08:00, 23:00 години після прийому дози, під час амбулаторного спостереження, після дослідження та на розсуд клінічного персоналу. Температура буде вимірюватися під час кожної реєстрації, перед випискою, після дослідження разом з іншими життєвими показниками та на розсуд клінічного персоналу. Показники на 00:00 можуть бути записані протягом двох годин перед введенням препарату. Якщо життєві показники на 00:00 будуть виявлені ненормальними та клінічно значущими, учасник буде вилучений з дослідження. Життєві показники в інший час під час перебування в клініці будуть записані з допустимим відхиленням ± 30 хвилин від запланованих часових точок. Температура тіла вимірювалася під час реєстрації, перед випискою разом з іншими життєвими показниками згідно з протоколом дослідження та на розсуд клінічного персоналу. Під час амбулаторного візиту (34:00 години) життєві показники оцінювалися до забору крові. Фізичний огляд буде проводитися для всіх учасників під час реєстрації, перед випискою та після дослідження.
18. Статистичні методи	Описові статистики (мінімум, максимум, медіана, середнє значення, стандартне відхилення, стандартна помилка, геометричне середнє, діапазон та коефіцієнт варіації) для фармакокінетичних параметрів (C_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, T_{max}, $t_{1/2}$, K_{el} та $AUC\%_{Extrap_Obs}$) мала бути оцінена як для тестового, так і для референтного продуктів. Логарифмічно трансформовані фармакокінетичні параметри (C_{max} та AUC_{0-t}) повинні були бути проаналізовані за допомогою моделі ANOVA. Модель дисперсійного аналізу включала послідовність, суб'єктів, вкладених у послідовність, період та лікування (формулу) як фактори. Для перевірки двох односторонніх тестів на біоеквівалентність за допомогою аналізу співвідношення розраховували 90% довірчі інтервали для різниці між середніми значеннями найменших квадратів для логарифмічно трансформованих AUC_{0-t}, а для ібрутинібу - відносне середнє значення C_{max} і AUC_{0-t} досліджуваного

	та референтного препаратів (співвідношення T/R(%)). Довірчий інтервал мав бути виражений як різниця у відсотках відносно середнього значення за методом найменших квадратів референтного препарату. Фармакокінетичні параметри розраховували з використанням некомпартментної моделі Phoenix® WinNonlin® версії 8.1, а статистичний аналіз проводили за допомогою статистичного програмного забезпечення SAS®, версія 9.4 компанії SAS Institute Inc, США.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У дослідженні брали участь особи азійської раси віком від 24 до 43 років (обидва вікові періоди включно). Середній зріст учасників становив 1,678 м, а середня вага - 68,9 кг. Індекс маси тіла (ІМТ) досліджуваних коливався від 19,27 до 29,80 кг/м ² із середнім значенням 24,46 кг/м ² .
20. Результати ефективності	Значення 90% СІ для C _{max} та AUC _{0-t} досліджуваного препарату до референтного знаходяться в прийнятних межах від 80,00 до 125,00% для ібрутинібу. Відношення досліджуваного препарату до референтного (співвідношення T/R (%)) для C _{max} і AUC _{0-t} становило 101,39% і 95,10%, що знаходиться в межах від 80,00% до 125,00%. AUC _{0-t} ібрутинібу становить 95,10 (співвідношення T/R) з 90% СІ (88,36, 102,35). C _{max} ібрутинібу становить 101,39 (співвідношення T/R) з 90% СІ (91,53, 112,30). На основі вищезазначених результатів, отриманих у цьому дослідженні, було продемонстровано біоеквівалентність між препаратом Ібрутиніб 140 мг у капсулах виробництва Натко Фарма Лімітед, Індія, та препаратом Імбрувіка® (Ібрутиніб) 140 мг у твердих капсулах, виробництва Янссен Інк., Канада у здорових дорослих добровольців, які перебували натще.
21. Результати безпеки	Усі несерйозні небажані явища, про які повідомлялося в дослідженні, повністю зникли без жодних наслідків. Під час дослідження не було зареєстровано жодних серйозних небажаних явищ. Таким чином, можна зробити висновок, що як досліджуваний, так і референтний препарати добре переносялися здоровими дорослими суб'єктами в обраних дозах.
22. Висновок (оцінка)	На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що ІБРУНАТ 140, капсули тверді 140 мг, Натко Фарма Лімітед, Індія, є біоеквівалентним препаратом Імбрувіка® (Ібрутиніб), тверді капсули по 140 мг, Янссен Інк., Канада, у здорових дорослих добровольців, які перебували натще.
Заявник	 (підпис) Санджів Кумар Бхагат (П.І.Б.)

