

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): Ерлотиніб КРКА (ерлотиніб), таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 25 мг, 100 мг, 150 мг

1) тип лікарського засобу, за яким Генеричний лікарський засіб проводилася або планується реєстрація

2) проведені дослідження  так  ні Оскільки лікарський засіб, що реєструється є генеричним препаратом доклінічні дослідження не проводяться відповідно до Статті 10 (1) Директиви 2001/83/ЄС (Доклінічні та клінічні дані можуть бути замінені літературними даними).

2. Фармакологія: У відповідності до Статті 10 (1) Директиви 2001/83/ЄС додаткові фармакологічні випробування на тваринах не вимагаються. Тому додаткові доклінічні дослідження не проводилися.

1) первинна фармакодинаміка /

2) вторинна фармакодинаміка /

3) фармакологія безпеки /

4) фармакодинамічні взаємодії /

3. Фармакокінетика: У відповідності до Статті 10 (1) Директиви 2001/83/ЄС додаткові фармакокінетичні випробування на тваринах не вимагаються. Тому додаткові доклінічні дослідження не проводилися

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: У відповідності до Статті 10 (1) Директиви 2001/83/ЄС додаткові токсикологічні випробування на тваринах не вимагаються. Тому додаткові доклінічні дослідження не проводилися

- 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: /



12

вплив на фертильність і ранній  
ембріональний розвиток /

ембріотоксичність /

пренатальна і постнатальна  
токсичність /

дослідження, при яких препарат /  
вводиться потомству  
(нестатевозрілим тваринам)  
та/або оцінюється віддалена дія

б) 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 У відповідності до Статті 10 (1) Директиви 2001/83/ЄС додаткові фармакологічні, фармакокінетичні та токсикологічні випробування на тваринах не вимагаються. Тому додаткові доклінічні дослідження не проводилися

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

(підпис)  
Яня Рецель  
(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)	Ерлотиніб КРКА (у формі ерлотинібу гідрохлориду), таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 150 мг
2. Заявник	КРКА, д.д., Ново место
3. Виробник	<p><b>Виробник, відповідальний за виробництво «in bulk», первинне та вторинне пакування, контроль серії та випуск серії готового лікарського засобу</b></p> <p>КРКА-ФАРМА д.о.о., В. Холевца 20/Е, 10450 Ястребарско, Хорватія</p> <p><b>Виробник, відповідальний за вторинне пакування</b></p> <p>КРКА, д.д., Ново место, Белокраньска цеста 26, 8501 Ново место, Словенія</p> <p><b>Виробник, відповідальний за контроль серії та випуск серії</b></p> <p>КРКА, д.д., Ново место, Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія</p>
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні                      якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>Рандомізоване, відкрите, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності двох композицій Ерлотиніб, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 150 мг, у здорових добровольців у стані натще</p> <p>Код дослідження №: 18-608</p>
6. Фаза клінічного випробування	I (дослідження з біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	Жовтень-грудень 2018



8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	Кількість досліджуваних була достатньою для достовірної оцінки відповідних фармакокінетичних параметрів та досягнення мети дослідження
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було порівняння швидкості та ступеня абсорбції ерлотинібу таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 150 мг, (досліджуваний препарат) порівняно з Тарцевою (ерлотиніб) таблетками, вкритими плівковою оболонкою, по 150 мг (референтний препарат) після одноразової дози 1 x 150 мг в стані натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, однодозове, відкрите, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності в стані натще
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки-добровольці, віком $\geq 18$ та $\leq 65$ років; індекс маси тіла (ІМТ) $> 18,5$ і $< 30,0$ кг /м <sup>2</sup> , маса тіла $\geq 50,0$ кг.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ерлотиніб КРКА (у формі ерлотинібу гідрохлориду), таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 150 мг Шлях введення: пероральний,
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Тарцева® (у формі ерлотинібу гідрохлориду), таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 150 мг Шлях введення: пероральний, разова доза 150 мг, з водою
15. Супутня терапія	Не дозволено, за винятком випадків, коли це було медично обґрунтовано через гострі стани.
16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність була встановлена, якщо 90 % геометричний довірчий інтервал співвідношення (досліджуваний/референтний препарат) середньоквадратичних середніх значень, що отримано із аналізу (ANOVA) логарифмічно перетворених ФК параметрів AUC <sub>0-t</sub> і C <sub>max</sub> знаходились в межах прийнятності від 80,00% до 125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища/Лабораторні дані/Життєві показники/ЕКГ
18. Статистичні методи	Фармакокінетика: дисперсний аналіз (ANOVA) з подальшим обчисленням 90 % довірчих інтервалів для співвідношення (досліджуваний/референтний препарат) значень параметрів AUC <sub>t</sub> , AUC <sub>i</sub> та C <sub>max</sub> ерлотинібу. Залишкова площа, T <sub>max</sub> , Kel і T <sub>1/2</sub> е <sub>l</sub> аналізували описово. Безпека: описово лише для побічних явищ.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, 96,7% з них європейської раси ІМТ: в межах 18,5-30 кг/м <sup>2</sup>



	Вік: в межах 18-65 років	
20. Результати ефективності	90 % довірчі інтервали для порівняння співвідношення середньоквадратичних середніх значень для досліджуваного та референтного препаратів	
	Параметр	Співвідношення геометричних середніх значень досліджуваного/ референтного ЛЗ
	AUC <sub>0-t</sub>	92,94 %
	C <sub>max</sub>	105,01 %
	Довірчі інтервали	
		Від 88,41 % до 97,71 %
		Від 97,07 % до 113,60 %
	На підставі результатів дослідження досліджуваний препарат біоеквівалентний референтному засобу.	
21. Результати безпеки	Обидві композиції добре переносилися. Під час цього дослідження не зафіксовано випадків смерті, серйозних чи значущих побічних явищ.	
22. Висновок (заключення)	<p><b>Ерлотиніб КРКА таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг, є біоеквівалентним до референтного препарату Тарцева® (ерлотиніб) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг після одноразової дози 1 x 150 мг в стані натще.</b></p> <p>Обидві композиції добре переносилися. Під час цього дослідження не зафіксовано випадків смерті, серйозних чи значущих побічних явищ.</p>	

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_  
 (підпис)  
**Яня Рецель**  
 (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)	Ерлотиніб КРКА (у формі ерлотинібу гідрохлориду), таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 100 мг та 25 мг
2. Заявник	КРКА, д.д., Ново место
3. Виробник	<p><b>Виробник, відповідальний за виробництво «in bulk», первинне та вторинне пакування, контроль серії та випуск серії готового лікарського засобу</b></p> <p>КРКА-ФАРМА д.о.о., В. Холевца 20/Е, 10450 Ястребарско, Хорватія</p> <p><b>Виробник, відповідальний за вторинне пакування</b></p> <p>КРКА, д.д., Ново место, Белокраньска цеста 26, 8501 Ново место, Словенія</p> <p><b>Виробник, відповідальний за контроль серії та випуск серії</b></p> <p>КРКА, д.д., Ново место, Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія</p>
4. Проведені дослідження:	<p><input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні</p> <p>Для реєстрації додаткових дозувань Ерлотинібу КРКА, таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 100 мг та 25 мг було подане обґрунтування відмови від досліджень біоеквівалентності.</p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	/
6. Фаза клінічного випробування	/



7. Період проведення клінічного випробування	/
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	/
9. Кількість досліджуваних	/
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	/
11. Дизайн клінічного випробування	/
12. Основні критерії включення	/
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	/
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	/
15. Супутня терапія	/
16. Критерії оцінки ефективності	/
17. Критерії оцінки безпеки	/
18. Статистичні методи	/
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	/
20. Результати ефективності	/
21. Результати безпеки	/
22. Висновок (заклучення)	/

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)  
Яня Рецель  
(П. І. Б.)

