

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 клінічні випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності, номер реєстраційного посвідчення):	СУНІТИНІБ АЛВОГЕН
2. Заявник	Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ, Болгарія
3. Виробник	РЕМЕДІКА ЛТД, Кіпр Фармакеа Преміум Лтд, Мальта
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб однокомпонентний Подання на розгляд генеричного лікарського засобу згідно з Директивою ЄС 2001/83/ЄС
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Однодозове, рандомізоване, відкрите, двостороннє перехресне, базове дослідження біоеквівалентності капсул Сунітиніб 50 мг (PharOS Ltd., Греція) та твердих капсул Сутент® 50 мг (Pfizer Ltd., Велика Британія) у здорових чоловіків-добровольців за умови прийому натщесерце. 2134
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Період 1: 23 червня 2017 р. Період 2: 14 липня 2017 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість пацієнтів	Двадцять чотири (24) пацієнти взяли участь і прийняли дозу препарату протягом Періоду 1. Двадцять три (23) пацієнти завершили дослідження. (Пацієнт 23 вибув до завершення дослідження). Зразки двадцяти чотирьох (24) пацієнтів були проаналізовані біоаналітичною лабораторією. Дані, отримані у двадцяти трьох (23) пацієнтів, були включені до аналізу фармакокінетичних та статистичних даних.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього дослідження полягала у оцінці біоеквівалентності діючої речовини сунітинібу, що входить до складу лікарських засобів Сунітиніб, капсули по 50 мг, та Сутент®, тверді капсули по 50 мг, у здорових, не курців (припинення куріння мінімум за 6 місяців до першого прийому), чоловіків-добровольців за умови прийому натщесерце. Це дослідження призначене для подання до ЕМА.
11. Дизайн клінічного випробування	Це рандомізоване відкрите перехресне порівняльне дослідження біоеквівалентності Сунітинібу, капсул по 50 мг, та препарату Сутент®, твердих капсул по 50 мг, з двома схемами лікування протягом двох періодів у двох послідовностях. Лікарські засоби досліджувалися з використанням перехресної моделі

	дослідження серед 24 здорових чоловіків-добровольців, не курців (припинення куріння мінімум за 6 місяців до першого прийому) за умови перорального прийому натщесерце у дозі 50 мг.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці, не курці
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: Сунітиніб, капсули по 50 мг; Номер серії: 7XE02/72361; (Для: PharOS Ltd., Греція) Доза: 50 мг Спосіб застосування: перорально, натщесерце
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб: Сутент®, капсули тверді по 50 мг; номер серії: 650DB; (Пфайзер Лтд., Велика Британія) Доза: 50 мг Спосіб застосування: перорально, натщесерце
15. Супутня терапія	Під час проведення дослідження про супутню терапію не повідомлялося.
16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність: Для доведення біоеквівалентності при 90% ДІ співвідношення геометричних значень AUC_{72} та C_{max} сунітинібу має знаходитися в межах 80-125%.
17. Критерії оцінки безпеки	Під час проведення дослідження про жодні серйозні чи небезпечні для життя побічні реакції не повідомлялося.
18. Статистичні методи	Статистичні методи: Для досліджуваного та референтного лікарського засобу було надано описову статистику (макс., мін., медіана, середній показник, стандартне відхилення та коефіцієнт варіабельності) усіх фармакокінетичних параметрів. Виконано аналіз варіантності (ANOVA) для логарифмічно узгоджених показників AUC_{72} , C_{max} та неузгодженого T_{max} . Аналіз T_{max} передбачав використання додаткового аналізу (Wilcoxon test). 90% довірчий інтервал (ДІ) співвідношення геометричних значень AUC_{72} та C_{max} досліджуваного та референтного лікарського засобу був обчислений на основі скоригованих геометричних значень (LSMEANS) та ESTIMATE аналізу ANOVA.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік: 23-62 роки Зріст: 161,4 -191,3 см Вага: 59,0-98,9 кг Расова/етнічна приналежність: Іспанець/латиноамериканець
20. Результати ефективності	Співвідношення геометричних значень досліджуваного/референтного лікарського засобу (T/R) та довірчий інтервал 90% для логарифмічно скоригованих параметрів AUC_{72} та C_{max} залишалися у діапазоні прийнятності для біоеквівалентності, від 80% до 125%. Таким чином, було доведено біоеквівалентність досліджуваного лікарського засобу Сунітинібу, капсул по 50 мг, та референтного лікарського засобу Сутент®, капсули тверді по 50 мг, у здорових добровольців за умови прийому натщесерце.
21. Результати безпеки	Досліджуваний та референтний лікарський засіб порівняли з огляду на їх безпеку та переносимість.

	Під час дослідження не було зафіксовано летальних випадків чи значних побічних реакцій.
22. Висновок	У ході проведення дослідження з біоеквівалентності було доведено, що лікарський засіб Сунітинібу, капсул по 50 мг (виробництва PharOS Ltd., Греція) є біоеквівалентним референтному лікарському засобу Сутент®, капсули тверді по 50 мг (референтний продукт) (Pfizer Ltd., Велика Британія) Характеристика сунітинібу чітко викладена у Короткій характеристиці лікарського засобу, а його показання та застереження щодо застосування обґрунтовані фармакологічними властивостями. У підсумку, співвідношення користь/ризик сунітинібу сприятливе, його профіль ефективності та безпеки вказує на те, що він може бути корисним терапевтичним засобом в онкології.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

/Підпис/
(підпис)

**Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ,
Болгарія**

Розица Тодорова (Rositsa Todorova)
(ім'я)

Штамп: /Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ
(нерозбірливо)

м. Софія, (нерозбірливо)Болгарія

(нерозбірливо) 201400639. Номер платника ПДВ BG20140063/

**Представник заявника в Україні
компанії Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ,
Болгарія**

**Менеджер з регуляторних питань
ТОВ «Алвоген Україна»**



О.І.Перехрест

	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 клінічні випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності, номер реєстраційного посвідчення):	СУНІТИНІБ АЛВОГЕН
2. Заявник	Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ, Болгарія
3. Виробник	РЕМЕДІКА ЛТД, Кіпр Фармакеа Преміум Лтд, Мальта
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб однокомпонентний Подання на розгляд генеричного лікарського засобу згідно з Директивою ЄС 2001/83/ЄС
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, двопослідовне, двохперіодове, однодозове, перехресне дослідження біоеквівалентності капсул Сунітиніб 50 мг (PharOS Ltd., Греція) та Sutent® капсул твердих 50 мг (Pfizer Ltd., Велика Британія) у здорових, дорослих чоловіків-добровольців за умови перорального прийому після прийому їжі. 17-VIN-0703
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Період 1: 15.09.2017 Період 2: 06.10.2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість пацієнтів	Всього було залучено 50 (+07 додатково) здорових, дорослих чоловіків. Всього 46 учасників повністю завершили дослідження згідно з протоколом. Зразки, отримані у 50 учасників, були досліджені на рівень сунітинібу в плазмі крові. Було виконано фармакокінетичний та статистичний аналіз результатів 46 учасників

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього дослідження полягала у порівнянні та оцінці біодоступності перорального застосування разової дози Сунітинібу, капсули по 50 мг, виробництва PharOS Ltd., Греція, Греція, та препарату СУТЕНТ® (сунітиніб), капсули тверді по 50 мг, виробництва Pfizer Ltd., Велика Британія, у здорових, дорослих чоловіків за умови прийому після їжі, а також безпеки та переносимості препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Це рандомізоване відкрите збалансоване перехресне дослідження біоеквівалентності у здорових, дорослих чоловіків за умови прийому після їжі з двома схемами лікування протягом двох періодів у двох послідовностях. Дослідження проходило у два періоди, під час кожного учасники отримували досліджуваний або референтний лікарський засіб.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці, не курці
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Сунітиніб, капсули тверді по 50 мг; номер серії: 7XE02/72361; (Для: PharOS Ltd., Греція, Греція) Доза: 50 мг Спосіб застосування: Перорально, після прийому їжі
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Сутент®, капсули тверді по 50 мг; номер серії: 650DB; (Pfizer Ltd., Велика Британія) Доза: 50 мг Спосіб застосування: Перорально, після прийому їжі
15. Супутня терапія	Під час проведення дослідження про супутню терапію не повідомлялося
16. Критерії оцінки ефективності	Для Сунітинібу висновок про біоеквівалентність досліджуваного лікарського засобу референтній формулі виконувався на основі статистичних результатів 90% ДІ для співвідношення скоригованих геометричних середніх значень (T/R) таких фармакокінетичних параметрів, як C_{max} та AUC_{0-72} . Критерій прийнятності для біоеквівалентності був у межах 80-125% для 90% ДІ співвідношення скоригованих геометричних середніх значень (T/R) таких фармакокінетичних параметрів, як C_{max} та AUC_{0-72} . Де T = досліджуваний лікарський засіб та R = референтний лікарський засіб.
17. Критерії оцінки безпеки	Під час проведення дослідження про жодні серйозні чи небезпечні для життя побічні реакції не повідомлялося.
18. Статистичні методи	За допомогою визначеного часового графіку концентрації Сунітинібу були обчислені наступні змінні: Первинні змінні: C_{max} та AUC_{0-72} Вторинні змінні: T_{max} , AUC_{inf} , AUC_t/AUC_{inf} , $T_{1/2}$ та XZ Для логарифмічно узгоджених фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-72} були виконані такі статистичні обчислення, як ANOVA, співвідношення геометричних значень досліджуваного та референтного лікарського засобу, відмінність між формулою досліджуваного та референтного лікарського засобу та інтрасуб'єктна варіабельність. Для фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-72} Сунітинібу

	були обчислені скориговані геометричні середні значення досліджуваного (Т) та референтного лікарського засобу та їх співвідношення Т/Р, 90% ДІ для 90% ДІ співвідношення скоригованих геометричних значень та два односторонніх критерії для 90% ДІ.			
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Група 01 (N=37): Вік: 22 – 42 роки Зріст: 158,50 – 181 см Вага: 55,80 – 91,40 кг Расова/етнічна приналежність: азіати Група 02 (N=09): Вік: 28–41 роки Зріст: 159,50 –177 см Вага: 55,80 – 81,10 кг Расова/етнічна приналежність: азіати			
20. Результати ефективності	Фармакокінетичний параметр	Геометричне співвідношення середніх значень	Довірчий інтервал	CV(%)
	AUC72 (нг*год/мл)	101,07	97,59%-104,67%	10,01
	Стах (нг/мл)	100,00	96,17%-103,98%	11,18
21. Результати безпеки	Під час проведення дослідження про жодні серйозні побічні реакції не повідомлялося.			
21. Висновок	Досліджуваний лікарський засіб (Т) (Сунітиніб, капсули тверді по 50 мг, виробництва PharOS Ltd., Греція, Греція) у порівнянні з референтним лікарським засобом (R) (СУТЕНТ® (сунітиніб), капсули тверді по 50 мг, виробництва Pfizer Ltd., Велика Британія) відповідає критеріям біоеквівалентності з точки зору абсорбції після застосування разової дози згідно з протоколом.			

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

/Підпис/
(підпис)

Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ, Болгарія

Розица Тодорова (Rositsa Todorova)
(ім'я)

Штамп: /Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ
(нерозбірливо)

м. Софія, (нерозбірливо)Болгарія

(нерозбірливо) 201400639. Номер платника ПДВ BG20140063/

Представник заявника в Україні компанії Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ, Болгарія

Менеджер з регуляторних питань ТОВ «Алвоген Україна»



О.І.Перехрест

	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):	СУНІТИНІБ АЛВОГЕН
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генерик, моно
2) проведені дослідження	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
2) вторинна фармакодинаміка	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3) фармакологія безпеки	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4) фармакодинамічні взаємодії	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
2) всмоктування	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3) розподіл	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4) метаболізм	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).

5) виведення	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
2) токсичність у разі повторних введень	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3) генотоксичність: in vitro	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4) канцерогенність:	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
довгострокові дослідження	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
додаткові дослідження	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під

	керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
ембріотоксичність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
пренатальна і постнатальна токсичність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
6) місцева переносимість	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
7) додаткові дослідження токсичності:	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
антигенність (утворення антитіл)	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
імунотоксичність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
дослідження механізмів дії	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
лікарська залежність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових

	досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
токсичність метаболітів	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
токсичність домішок	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
інше	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Фармакодинаміка, фармакокінетичні та токсикологічні властивості Сунітинібу добре відомі. Огляд доклінічних даних ґрунтується на інформації, що викладена у кількох наукових базах даних та публікаціях і стосується Сунітинібу.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

/Підпис/
(підпис)

Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ, Болгарія

Розица Тодорова (Rositsa Todorova)
(ім'я)

Штамп: /Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ

(нерозбірливо)

м. Софія, (нерозбірливо)Болгарія

(нерозбірливо) 201400639. Номер платника ПДВ BG20140063/

Представник заявника в Україні компанії Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ, Болгарія

Керівник відділу доступу препаратів в ринок ТОВ «Алвоген Україна»



А.П. Репетій