

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<b>ЕРЛОТИНІБ-ВІСТА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 50 мг</b>				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
2) проведені дослідження	o	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
<p>Власні доклінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генериком із доведеною біоеквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу ТАРЦЕВА® 150 мг таблетки з плівковим покриттям (згідно вимог 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 затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460).</p>					
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)	

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>ЕРЛОТИНІБ-ВІСТА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 50 мг</b>						
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія						
3. Виробник	Виробництво готової лікарської форми, первинна та вторинна упаковка, контроль серії, випуск серії: Ремедіка Лтд., Кіпр						
4. Проведені дослідження:	<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>так</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>ні</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>якщо ні, обґрунтувати</td> </tr> </table>	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	<input type="checkbox"/>	якщо ні, обґрунтувати
<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	<input type="checkbox"/>	якщо ні, обґрунтувати		
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.						
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, подвійне, двоперіодне, двопослідовне, з використанням разової пероральної дози, перехресне дослідження біоеквівалентності Ерлотиніб 150 мг таблеток, вкритих плівковою оболонкою компанії PharOS Generics Ltd., Кіпр та ТАРЦЕВА® 150 мг таблетки з плівковим покриттям Roche Registration Limited, UK у здорових дорослих чоловіків в умовах голодування. No.: 14-064						
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність						
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза (Група I) з 25.08.2014 по 12.09.2014 Клінічна фаза (Група II) з 02.09.2014 по 20.09.2014						
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія						
9. Кількість досліджуваних	Період I – 50 Група I - 26 Група II -24 Період II – 47 Група I - 24 Група II -23						
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета дослідження полягала в оцінці біоеквівалентності діючої речовини ерлотинібу з таблеток, вкритих плівковою оболонкою Ерлотиніб 150 мг (досліджуваний ЛЗ) та таблеток з плівковим покриттям Тарцева150 мг (референтний ЛЗ) у здорових добровольців в умовах голодування. Вивчалася порівняльна безпека і переносимість разової пероральної дози ерлотиніба 150 мг таблеток, вкритих плівковою оболонкою.						
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, подвійне, двоперіодне, двопослідовне, з використанням						

	разової пероральної дози, перехресне дослідження біоеквівалентності
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої статі у віці від 18 до 45 років (включно) були відібрані на основі лабораторних досліджень під час скринінгу, демографії (вік, зріст, вага і ІМТ), історії хвороби, клінічного обстеження, а також показників життєво важливих функцій, рентгенографії грудної клітки (задньо-переднього виду) і записи ЕКГ. Аналіз сечі на предмет зловживання наркотиками та аналіз дихання на алкоголь проводилися під час реєстрації в кожному періоді. У дослідженні брали участь добровольці, які дотримувались усіх критеріїв включення та виключення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ерлотиніб таблетки, вкриті плівковою оболонкою 150 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Тарцева таблетки, вкриті плівковою оболонкою 150 мг
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Дослідження було розроблено для оцінки та порівняння пероральної біодоступності тестового та референтного препаратів. 90% довірчий інтервал різниці середніх найменших квадратів для Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ і $AUC_{0-t}$ повинен знаходитися в допустимих межах 80,00 - 125,00%. На підставі 90% довірчих інтервалів різниці середніх значень $C_{max}$ , трансформованих Ln, і $AUC_{0-t}$ ерлотинібу за методом найменших квадратів, був зроблений висновок про те, чи є тестований продукт біоеквівалентним еталонному продукту після введення одноразової дози в умовах голодування
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Оцінювали за допомогою клінічних обстежень, оцінки життєво важливих показників (температура в ротовій порожнині, частота променевого пульсу, артеріальний тиск у положенні сидячи, частота дихання), електрокардіограми (ЕКГ), рентгенографії грудної клітки (задньо-переднього виду), ортостатичної гіпотензії, клінічних лабораторних показників (наприклад, гематологія біохімія, аналіз сечі та імунологічний тест), моніторинг побічних явищ та суб'єктивна симптоматика.

18. Статистичні методи

Описова статистика (середнє геометричне, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації, мінімум і максимум) була розрахована і надана для первинних та вторинних фармакокінетичних параметрів ерлотинібу.

Статистичний аналіз був проведений на даних, отриманих від суб'єктів, які завершили обидва періоди лікування без значних відхилень від протоколу (N = 46). Дисперсійний аналіз проводився з використанням PROC GLM програмного забезпечення SAS® 9.3 (SAS Institute Inc., США) для Ln- трансформованих фармакокінетичних параметрів C<sub>max</sub> і AUC<sub>0-t</sub> для ерлотиніба.

Модель ANOVA включала послідовність, суб'єкт (послідовність), період і ефекти препарату в якості факторів. Ефект послідовності був протестований з використанням вкладеної послідовності суб'єктів господарювання в якості умови помилки.

F-тест був проведений для визначення статистичної значимості ефектів, задіяних в моделі, на рівні значимості 5% (альфа = 0,05).

Внутрішньсуб'єктна мінливість фармакокінетичних параметрів C<sub>max</sub> і AUC<sub>0-t</sub> оцінювалася з використанням середньо-квадратичної помилки, отриманої після проведення дисперсійного аналізу для оцінки біоеквівалентності. Для оцінки біоеквівалентності були виконані розрахунки співвідношень з використанням середнього значення найменших квадратів Ln-трансформованих C<sub>max</sub> і AUC<sub>0-t</sub>. Ціо представляють інтерес порівняннями є T vs R, тому отримані відносини мають форму T / R, де T = досліджуваний продукт; R = еталонний продукт. Розраховано 90% довірчі інтервали для відношення середніх геометричних квадратів для Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub>.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Здорові добровольці віком від 18 до 45 років (обидва включно),

20. Результати ефективності

Фармакокінетичні параметри ерлотинібу для досліджуваного продукту-T та еталонного продукту-R зведені в наступну таблицю:

Описова статистика препаратів для ерлотинібу (N = 46)

(одиниці)	Середнє значення ± SD (неперетворені дані)	
	Test Product-T	Reference Product-R
C <sub>max</sub> (ng /mL)	1280.3808 ± 432.96107	1214.0319 ± 381.99959
AUC <sub>0-t</sub> (ng.h /mL)	22625.6320 ± 8966.96868	22413.3423 ± 7629.66558

AUC <sub>0-∞</sub> (ng.h/mL)	24216.6340 ± 10145.18012	23343.0880 ± 8192.76582
K <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.0597 ± 0.01594	0.0620 ± 0.01534
t <sub>1/2</sub> (hr)	12.7816 ± 5.03610	11.9627 ± 3.43027
T <sub>max</sub> (hr)	2.620 ± 1.2073	2.696 ± 1.1618
Extrapolated AUC (%)	6.050 ± 8.0475	3.712 ± 2.7812
Median		
T <sub>max</sub> (hr)	2500	2500

\* T<sub>max</sub> представлений як медіана (min, max) значення.

Аналіз відносної біодоступності (тобто середні геометричні найменші квадрати, співвідношення, 90% довірчий інтервал) випробуваного продукту-T порівняно з еталонним продуктом-R для ерлотинібу наведено у наступній таблиці:

Відносні результати біодоступності ерлотинібу  
(N = 46)

Параметри	Ln-перетворені			90% довірчий інтервал (Параметричний)	
	Геометричні засоби найменших квадратів			Нижній	Верхній
	Test Product- T	Reference Product-R	Співвідно шення (T / R)%		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1189.6439	1155.3306	102.97	92.91	114.11
AUC <sub>0-t</sub> (ng.hr/mL)	20573.0865	21130.4829	97.36	87.97	107.75

90% довірчий інтервал різниці середніх найменших квадратів для Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C<sub>max</sub> і AUC<sub>0-t</sub> знаходиться в допустимих межах 80,00 - 125,00%.

Отже, можна зробити висновок, що тестований продукт (Т) Ерлотиніб в таблетках з плівковим покриттям 150 мг, вироблений Remedica Ltd., Кіпр, проводився для PharOS Generics Ltd., Кіпр, і еталонний продукт (R) Tarseva® таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 150 мг, виробництва Roche Pharma AG, Germany, вироблені для Roche Registration Limited, Великобританія, є біоеквівалентними по швидкості і ступеня абсорбції.

## 21. Результати безпеки

### Побічні ефекти

Протягом дослідження не повідомлялося про серйозні або небезпечні для життя побічні явища (ПЯ). Частота ПЯ, як загальних, так і пов'язаних з ІМП, була низькою для обох частин дослідження.

Всього було зареєстровано 13 побічних реакцій у 11 суб'єктів (суб'єкти № 02, 04, 14, 19, 20, 21, 30, 31, 32, 40 та 44) під час дослідження.

01 побічна реакція сталася в період 01;

01 побічна реакція мала місце у періоді 02,

11 побічних реакцій мали місце під час клінічної лабораторної оцінки безпеки (клінічно значущі зміни лабораторних показників).

У досліджуваній групі повідомлялося про наступні побічні реакції: підвищення рівня еозинофілів (02

суб'єкти, 4,17%), лихоманка (01 суб'єкт, 2,08%), збільшення кількості лейкоцитів (01 суб'єкт, 2,08%) та підвищення рівня амілази в сироватці крові (01 суб'єкт, 2,08%), тоді як у контрольній групі зареєстрованими побічними явищами були підвищення рівня амілази в сироватці крові (02 суб'єкти, 4,08%), нудота (01 суб'єкт, 2,04%), збільшення кількості еритроцитів (01 суб'єкт, 2,04%), збільшення SGT (01 суб'єкт, 2,04%), збільшення SGOT (01 суб'єкт, 2,04%), збільшення еозинофілів (01 суб'єкт, 2,04%) і збільшення кількості тромбоцитів (01 суб'єкт, 2,04%). Найчастіше повідомлялося про АЕ для обох груп лікування, що брали участь, було підвищення рівня еозинофілів (03 особи, 3,09%) та підвищення рівня амілази в сироватці крові (03 особи, 3,09%).

З 13 побічних явищ, що спостерігались, 11 мали слабку інтенсивність. З них 04 були зареєстровані у тих суб'єктів, які отримали тест-продукт, а 07 - у тих, які отримали референтний продукт .

З 13 побічних явищ, що спостерігались, 02 були середньої інтенсивності. З них 01 був у суб'єкта, який отримав тест-продукт, а 01 - у суб'єкта, який отримав референтний продукт.

Причинно-наслідковий зв'язок 02 ПЯ у досліджуваній групі та 04 ПЯ у референтній групі вважали можливо пов'язаний з досліджуваним препаратом.

Причинно-наслідковий зв'язок 03 ПЯ у досліджуваній групі та 04 ПЯ у референтній групі було визнано малоімовірною у зв'язку з введеним досліджуваним препаратом.

Суб'єкти 21 та 31 спостерігались щодо їх ПЯ протягом періоду 01 та періоду 02 відповідно.

Дев'ять (09) суб'єктів (суб'єкти № 02, 04, 14, 19, 20, 30, 32, 40 і 44) не повідомляли в клінічну установу навіть після неодноразових спроб контакту і, отже, були класифіковані як втрачені для подальшого спостереження.

22. Висновок (заключення)

Досліджуваний лікарський засіб - Ерлотиніб 150 мг таблеток, вкритих плівковою оболонкою компанії PharOS Generics Ltd., Кіпр у порівнянні з референтним продуктом ТАРЦЕВА® 150 мг таблетки з плівковим покриттям Roche Registration Limited, UK- відповідає критеріям біоеквівалентності щодо швидкості та ступеня всмоктування в умовах голодування відповідно до критеріїв, встановлених у протоколі.

Дані цього дослідження продемонстрували, що досліджуваний та референтний ЛЗ добре



переносились. Під час проведення дослідження одинадцять (11) суб'єктів повідомляли про тринадцять (13) ПЯ. Під час дослідження не зафіксовано смертей та серйозних недуг. Однак під час проведення дослідження було зареєстровано одинадцять (11) значущих ПЯ.

Жодного клінічно значущого результату в оцінці життєво важливих показників або лабораторних тестах у жодного з суб'єктів не було

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)

