

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)	КОЛХІВІН Colchicine таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,6 мг
2. Заявник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
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, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома курсами лікування, двома послідовностями, двома періодами, перехресне дослідженням біоеквівалентності одноразової пероральної дози двох препаратів: Колхіцин, таблетки USP 0.6 мг Гетеро Лабз Лімітед, Індія, у порівнянні з COLCRYS® (Колхіцин, таблетки USP 0.6 мг) Takeda Pharmaceuticals America Inc., США, за участю здорових дорослих людей в умовах після вживання їжі. Project No.: 957-14
6. Фаза клінічного випробування	Фаза – I, дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	період I: 11.12.2015 – 18.12.2015 період II: 31.12.2015 – 07.01.2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 72 фактична: 72 (період I); 64 (період II)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти біодоступність та охарактеризувати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату (Colchicine Tablets USP 0.6 mg of Hetero Labs Limited, India) порівняно з референтним препаратом [COLCRYS® (Colchicine Tablets USP 0.6 mg) of Takeda Pharmaceuticals America Inc., USA.] після одноразового перорального застосування у здорових, дорослих людей в умовах після вживання їжі, та оцінити біоеквівалентність. Контролювати побічні реакції та забезпечувати безпеку випробовуваних.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома курсами лікування, двома послідовностями, двома періодами, перехресне дослідженням біоеквівалентності одноразової

	пероральної дози за участю здорових дорослих людей в умовах після вживання їжі.
12. Основні критерії включення	Здорові, дорослі люди-добровольці віком від 18 до 45 років (обидва включно), які проживають у м. Ахмедабад та його околицях або в західній частині Індії, що мають індекс маси тіла (ІМТ) між 18,5 та 24,9 кг/м ² (обидва включно), які могли розуміти та виконувати процедури дослідження та після надання письмової інформованої згоди були зареєстровані на дослідження. У них не було жодних суттєвих захворювань або клінічно значущих аномальних відхилень під час скринінгу, анамнезу, клінічного обстеження, лабораторних оцінок, ЕКГ у 12 відведеннях та рентгенівських знімків грудної клітки (проекція ззаду-спереду). До дослідження було включено добровольців, які відповідали усім критеріям включення та виключення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Колхіцин, таблетки USP по 0,6 мг; перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	COLCRYS® (Colchicine), таблетки USP по 0,6 мг; перорально
15. Супутня терапія	Відповідно до протоколу, випробовуваним було наказано не приймати / застосовувати будь-які лікарські засоби (включаючи рослинні препарати) у будь-який час протягом 14 днів, до введення препарату в Період-I та під час дослідження (тобто після введення дози в Період-I до останнього збору фармакокінетичних зразків у Період II).
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки ефективності за кожен період в моменти часу, зазначені в протоколі, було зібрано 29 зразків крові. Для визначення фармакокінетичних параметрів колхіцину була використана стандартна некомпартментна модель Phoenix® WinNonlin® версії 6.4 (Certara L.P.).
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Оцінювання проводилось за допомогою клінічних обстежень, оцінки життєво важливих показників, електрокардіограми на 12 відведеннях (ЕКГ), рентгенографії грудної клітки (проекція ззаду-спереду), клінічних лабораторних показників (наприклад, біохімії, гематології, імунології та аналізу сечі), суб'єктивної симптоматики та моніторингу побічних реакцій.
18. Статистичні методи	Описові статистичні дані розраховані та зареєстровані для фармакокінетичних параметрів колхіцину. ANOVA, аналіз концентрації та співвідношення розраховують та повідомляють для ln-перетворених фармакокінетичних параметрів C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-∞} для колхіцину. Використовуючи два осторонні тести на біоеквівалентність, розраховують 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних найменших квадратів між препаратами та реєструють для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-∞} для колхіцину.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середнє значення \pm SD середнього віку, зросту, маси тіла та ІМТ 72 суб'єктів (суб'єкти №№ 1001-1045, 2046 та 1047-1065), яких дозували в дослідженні, та 64 суб'єкти (суб'єкти №№ 1001-1015, 1017-1044, 1047-1053, 1055, 1057, 1060-1062, 1064-1065, 2066 і 1067-1072), які були включені в оцінку БЕ, є такими:		
	Параметр (одиниці)	Середнє \pm SD	
		N=72 (дозовані суб'єкти)	N=64 (суб'єкти, включені до БЕ оцінки)
	Вік (роки)	31.0 \pm 6.47	31.8 \pm 6.40
	Зріст (см)	166.43 \pm 6.097	166.49 \pm 6.361
Маса тіла (кг)	59.093 \pm 6.7961	59.538 \pm 6.6564	
ІМТ (кг/м ²)	21.337 \pm 2.2076	21.487 \pm 2.1775	

20. Результати ефективності	Фармакокінетичні параметри колхіцину для досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) узагальнені в наступній таблиці:					
	Описова статистика препаратів для колхіцину (N = 64)					
	Pharmacokinetic Parameters	Mean \pm SD (untransformed data)				
		Test Product (T)	Reference Product (R)			
	T _{max} (h)*	2.000 (1.000 - 3.667)	2.000 (0.750 - 3.667)			
	C _{max} (pg/mL)	2274.528 \pm 576.3273	2214.649 \pm 536.9620			
	AUC _{0-t} (pg.h/mL)	18153.342 \pm 4243.2906	17907.436 \pm 4479.9612			
	AUC _{0-∞} (pg.h/mL)	19767.070 \pm 4409.9409 [^]	19482.095 \pm 4545.8344			
	λ _z (1/h)	0.024 \pm 0.0036 [^]	0.024 \pm 0.0032			
	t _{1/2} (h)	29.313 \pm 4.4896 [^]	29.466 \pm 4.1585			
	AUC %Extrap obs (%)	7.855 \pm 1.8387 [^]	8.446 \pm 2.7662			
	*T _{max} is represented as median (min-max) value. ^N=63					
	Аналіз відносної біодоступності (тобто геометричні значення найменших квадратів, коефіцієнт, 90% довірчий інтервал, внутрішньосуб'єктна варіабельність та концентрація) досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) для колхіцину узагальнені в наступній таблиці:					
	Результати відносної біодоступності для колхіцину (N = 64)					
	Parameters	Geometric Mean			90% Confidence Interval	Intra Subject CV (%)
Test Product (T)		Reference Product (R)	(T/R) Ratio			
lnC _{max}	2209.900	2151.623	102.7	98.50 - 107.09	14.2	100.0
lnAUC _{0-t}	17722.040	17338.566	102.2	98.38 - 106.20	13.0	100.0
lnAUC _{0-∞}	19245.390 [^]	18948.724	101.6	98.08 - 105.17	11.8	100.0
<u>Критерії для висновку про біоеквівалентність такі:</u>						
Біоеквівалентність досліджуваного препарату (Т) порівняно з препаратом порівняння (R) є доведеною, якщо 90% довірчий інтервал потрапляє в діапазон прийнятності, як визначено нижче для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів для колхіцину.						
Параметри			Діапазон прийнятності 90% ДІ			
C _{max} , AUC _{0-t} , AUC _{0-∞}			80.00-125.00 %			

<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Під час проведення дослідження повідомлялось про дев'ять (09) побічних реакцій (ПР) у семи (07) суб'єктів. Повідомлялося про чотири (04) ПР у Період I, про дві (02) ПР - у Період II дослідження, три (03) ПР – під час оцінки дослідження після дослідження.</p> <p>Повідомлялося про чотири (04) ПР у суб'єктів після введення препарату порівняння (R), а про п'ять (05) ПР у суб'єктів після введення досліджуваного препарату (T). З дев'яти (09) ПР, одна (01) ПР була середньої тяжкості, а вісім (08) ПР були легкими. Всі суб'єкти проходили спостереження до вирішення їх ПР.</p> <p>Оцінку причинно-наслідкового зв'язку оцінювали як можливе для трьох (03) ПР, як малоймовірне для п'яти (05) ПР та як не пов'язане з одним (01) ПР.</p> <p>Під час проведення дослідження не повідомлялося про смерть та серйозні ПР.</p> <p>Однак із загальної кількості повідомлених дев'яти (09) ПР три (03) ПР були значущими. Випробовуваних зняли з дослідження за медичними показаннями. З ними поводитись належним чином і прослідковували до вирішення їхніх ПР. Оцінка причинності сприйнята як малоймовірна для двох (02) ПР та як не пов'язана з однією (01) ПР.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Досліджуваний препарат-Т у порівнянні з препаратом порівняння-Р відповідає критеріям біоеквівалентності відносно C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ для колхіцину в умовах після вживання їжі відповідно до критеріїв, встановлених у протоколі.</p> <p>Дані цього дослідження продемонстрували, що досліджуваний препарат та препарат порівняння добре переносяться.</p>

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

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)	КОЛХІВІН Colchicine таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,6 мг
2. Заявник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
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, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома курсами лікування, двома послідовностями, двома періодами, перехресне дослідженням біоеквівалентності одноразової пероральної дози двох препаратів: Колхіцин, таблетки USP 0.6 мг Гетеро Лабз Лімітед, Індія, у порівнянні з COLCRYS® (Колхіцин, таблетки USP 0.6 мг) Takeda Pharmaceuticals America Inc., США, за участю здорових дорослих людей в умовах натще. Project No.: 956-14
6. Фаза клінічного випробування	Фаза – I, дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	період I: 25.09.2015 – 02.10.2015 період II: 13.10.2015 – 20.10.2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 72 фактична: 72 (період I); 66 (період II)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти біодоступність та охарактеризувати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату (Colchicine Tablets USP 0.6 mg of Hetero Labs Limited, India) порівняно з референтним препаратом [COLCRYS® (Colchicine Tablets USP 0.6 mg) of Takeda Pharmaceuticals America Inc., USA.] після одноразового перорального застосування у здорових, дорослих людей в умовах натще, та оцінити біоеквівалентність. Контролювати побічні реакції та забезпечувати безпеку випробовуваних.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома курсами лікування, двома послідовностями, двома періодами, перехресне дослідженням біоеквівалентності одноразової

	пероральної дози за участю здорових дорослих людей в умовах натще.
12. Основні критерії включення	Здорові, дорослі люди-добровольці віком від 18 до 45 років (обидва включно), які проживають у м. Ахмедабад та його околицях або в західній частині Індії, що мають індекс маси тіла (ІМТ) між 18,5 та 24,9 кг/м ² (обидва включно), які могли розуміти та виконувати процедури дослідження та після надання письмової інформованої згоди були зареєстровані на дослідження. У них не було жодних суттєвих захворювань або клінічно значущих аномальних відхилень під час скринінгу, анамнезу, клінічного обстеження, лабораторних оцінок, ЕКГ у 12 відведеннях та рентгенівських знімків грудної клітки (проекція ззаду-спереду). До дослідження було включено добровольців, які відповідали усім критеріям включення та виключення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Колхіцин, таблетки USP по 0,6 мг; перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	COLCRYS® (Colchicine), таблетки USP по 0,6 мг; перорально
15. Супутня терапія	Відповідно до протоколу, випробовуваним було наказано не приймати / застосовувати будь-які лікарські засоби (включаючи рослинні препарати) у будь-який час протягом 14 днів, до введення препарату в Період-I та під час дослідження (тобто після введення дози в Період-I до останнього збору фармакокінетичних зразків у Період II).
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки ефективності за кожен період в моменти часу, зазначені в протоколі, було зібрано 29 зразків крові. Стандартні некомпартментні фармакокінетичні параметри були отримані для колхіцину.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Оцінювання проводилось за допомогою клінічних обстежень, оцінки життєво важливих показників, електрокардіограми на 12 відведеннях (ЕКГ), рентгенографії грудної клітки (проекція ззаду-спереду), клінічних лабораторних показників (наприклад, біохімії, гематології, імунології та аналізу сечі), суб'єктивної симптоматики та моніторингу побічних реакцій.
18. Статистичні методи	Описові статистичні дані розраховані та зареєстровані для фармакокінетичних параметрів колхіцину. ANOVA, аналіз концентрації та співвідношення розраховують та повідомляють для ln-перетворених фармакокінетичних параметрів C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-∞} для колхіцину. Використовуючи два осторонні тести на біоеквівалентність, розраховують 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних найменших квадратів між препаратами та реєструють для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-∞} для колхіцину.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середнє значення \pm SD середнього віку, зросту, маси тіла та ІМТ 72 суб'єктів (суб'єкти №№ 1001-1038, 2039 та 1040-1072), яких дозували в дослідженні, та 66 суб'єктів (суб'єкти №№ 1001, 2039, 1040 -1042, 1044-1049, 1051, 1054-1061, 1063-1070 та 1072), які були включені в оцінку БЕ, є такими:		
	Параметр (одиниці)	Середнє \pm SD	
		N=72 (дозовані суб'єкти)	N=66 (суб'єкти, включені до БЕ оцінки)
	Вік (роки)	31.1 \pm 6.45	31.0 \pm 6.21
	Зріст (см)	164.92 \pm 6.116	165.17 \pm 6.051
	Маса тіла (кг)	58.585 \pm 7.6320	58.967 \pm 7.3369
ІМТ (кг/м ²)	21.499 \pm 2.1406	21.584 \pm 2.1376	

20. Результати ефективності	Фармакокінетичні параметри колхіцину для досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) узагальнені в наступній таблиці:					
	Описова статистика препаратів для колхіцину (N = 66)					
	Pharmacokinetic Parameters	Mean \pm SD (untransformed data)				
		Test Product (T)	Reference Product (R)			
	T _{max} (h)*	1.000 (0.500 - 3.333)	1.000 (0.500 - 3.333)			
	C _{max} (pg/mL)	3195.171 \pm 1314.6636	3199.054 \pm 1630.6894			
	AUC _{0-t} (pg.h/mL)	28141.013 \pm 9443.1805	27931.748 \pm 9318.1628			
	AUC _{0-∞} (pg.h/mL)	29961.583 \pm 9698.9415	29818.770 \pm 9570.3483 [^]			
	λ _z (1/h)	0.024 \pm 0.0037	0.024 \pm 0.0033 [^]			
	t _{1/2} (h)	29.139 \pm 4.4449	29.478 \pm 4.3843 [^]			
	AUC %Extrap_obs (%)	6.446 \pm 2.4584	6.515 \pm 2.6230 [^]			
	*T _{max} is represented as median (min-max) value. ^N=65					
У суб'єкта №1047 було AUC_%Extrap_obs > 20%. Отже, те саме, що розглядалося, не враховувалося для обчислення описової статистики для пов'язаних фармакокінетичних параметрів фази елімінації. Аналіз відносної біодоступності (тобто геометричні значення найменших квадратів, коефіцієнт, 90% довірчий інтервал, внутрішньосуб'єктна варіабельність та концентрація) досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) для колхіцину узагальнені в наступній таблиці:						
Результати відносної біодоступності для колхіцину (N = 66)						
Parameters	Geometric Mean			90% Confidence Interval	Intra Subject CV (%)	Power (%)
	Test Product (T)	Reference Product (R)	(T/R) Ratio			
lnC _{max}	2922.344	2904.307	100.6	92.04 - 110.00	31.4	99.3
lnAUC _{0-t}	26577.770	26403.206	100.7	95.44 - 106.17	18.5	100.00
lnAUC _{0-∞}	28419.042	28311.342 [^]	100.4	95.47 - 105.54	17.3	100.00
Критерії для висновку про біоеквівалентність такі:						
Біоеквівалентність досліджуваного препарату (Т) порівняно з препаратом порівняння (R) є доведеною, якщо 90% довірчий інтервал потрапляє в діапазон прийнятності, як визначено нижче для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів для колхіцину.						
Параметри			Діапазон прийнятності 90% ДІ			
C _{max} , AUC _{0-t} , AUC _{0-∞}			80.00-125.00 %			

21. Результати безпеки	<p>Під час проведення дослідження повідомлялось про чотири (04) побічні реакції (ПР) у трьох (03) суб'єктів. Повідомлялося про одну (01) ПР у Період I, а про три (03) ПР - у Період II дослідження.</p> <p>Повідомлялося про дві (02) ПР у суб'єктів після введення препарату порівняння (R), а про дві (02) ПР у суб'єктів після введення досліджуваного препарату (T). Усі ПР мали слабкий характер. Всі суб'єкти проходили спостереження до вирішення їх ПР.</p> <p>Оцінку причинно-наслідкового зв'язку оцінювали як можливе для двох (02) ПР та як малоймовірне для двох (02) ПР.</p> <p>Під час проведення дослідження не повідомлялося про смерть та серйозні ПР.</p> <p>Однак із загальної кількості зареєстрованих чотирьох (04) ПР, одна (01) ПР була значною. Суб'єкт був знятий з дослідження за медичними показаннями. З ним поводитись належним чином і прослідкували до вирішення його ПР. Оцінка причинності сприйнята як малоймовірна для двох (02) ПР та як не пов'язана для одної (01) ПР.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Досліджуваний препарат-Т у порівнянні з препаратом порівняння-Р відповідає критеріям біоеквівалентності відносно C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ для колхіцину в умовах натще відповідно до критеріїв, встановлених у протоколі.</p> <p>Дані цього дослідження продемонстрували, що досліджуваний препарат та препарат порівняння добре переносяться.</p>

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Садеш Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}