

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):	СОРАФЕНАТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 200 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	<table border="0"><tr><td style="vertical-align: top;">○</td><td style="vertical-align: top;">так</td><td style="vertical-align: top;">●</td><td style="vertical-align: top;">Ні</td></tr></table> Лікарський засіб, призначений для реєстрації в Україні, є генеричною версією Сорафенібу таблетки 200 мг. Тому доклінічні дослідження цього препарату не проводилися.	○	так	●	Ні
○	так	●	Ні		
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	<p>Сорафеніб є інгібітором мультикінази, зменшує проліферацію пухлинних клітин <i>in vitro</i>. Сорафеніб пригнічує ріст пухлини широкого спектру, ксенотрансплантатів пухлин людини, у безтимусних (голих) мишей, що супроводжується зниженням пухлинного ангіогенезу. Сорафеніб пригнічує активність мішеней, присутніх в пухлинній клітині (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, і FLT-3) і в судинах пухлини (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3, і PDGFR-β). Кінази RAF є серин/треонінкіназами, тоді як c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 і PDGFR-β є рецепторними тирозинкіназами. Сорафеніб може сильно інгібувати такі кінази (у концентраціях нМ): CRAF, BRAF, V600E BRAF, FLT-3, c-KIT, VEGFR2, VEGFR3 і PDGFR-p. Сорафеніб не інгібував наступні кінази в концентраціях до 10^{1,1} М: MEK-1, ERK-1, EGFR, HER2/neu, c-MET, PKA, PKB,</p>				

IGFR-1Cdk- 1/cyclinB, PIM-1, GSK3- b, CK-2, PKC-a, PKC-P або PKC-y.

Дія препарату, пов'язана із запропонованими показаннями: RAS функціонує нижче за кількома рецепторними тирозинкіназами (RTKs), такими як рецептор фактора росту ендотелію судин (VEGFR), рецептор епідермального фактора росту (EGFR) і рецептор фактора росту, що походить від тромбоцитів (PDGFR). Перебуваючи в активному стані, зв'язаному з GTP, Ras взаємодіє з кількома ефекторними білками, такими як Raf і фосфоінзитид-3-кіназа (PI-3 кіназа). Активація Raf, у свою чергу, призводить до активації MAP-кінази-кінази (MAPKK, MEK) і MAPK (ERK). Ці збережені сигнальні каскади беруть участь у виживанні та проліферації клітин.

У деяких випадках раку людини процеси прогресування пухлини та метастазування ініціюються активацією RTK і сигнальними каскадами. Тому рецепторні тирозинкінази та білки, які беруть участь у їх подальших подіях, були мішенню кількох протипухлинних препаратів. Терапевтична мета сорафеніба в РКЦ залишається неясною. Виявлено, що мутації BRAF не відіграють важливої ролі у пухлинах ниркових клітин, однак спостерігається загальна активація сигнального каскаду (шлях RAS/RAF/MEK). Було показано, що сорафеніб має протипухлинну активність на кількох моделях пухлин людини. Крім того, сорафеніб мав протипухлинну активність у моделі раку ниркових клітин миші RENCA. Пероральні дози від 7,5 до 90 мг/кг/добу призводили до пригнічення росту пухлини на 30-84% .

Дані не знайдено

Серцеві та легеневі функції досліджували у контрольному дослідженні дегідробензперидолу/фентанілу/закиси азоту у собаки під наркозом (N=3/доза) після одноразових інтрадуоденальних доз

2) вторинна фармакодинаміка

3) фармакологія безпеки

10, 30 та 60 мг/кг. Середнє C_{max} 2,84 мг/л, 60 мг/кг доза (менше, ніж середня C_{max} для ті дози в організмі людини, в стаціонарі). Частота серцевих скорочень була знижена при 30 мг/кг і 60 мг/кг сорафенібу. Потенційний вплив основного метаболіту М-2 у людини (який відсутній у собак) на кров'яному тиску, серцевій швидкості і параметрах ЕКГ, не було розглянуто у цих дослідженнях.

Потенційний вплив на діурез, фармакологічні параметри крові, рівень глюкози у крові, функцію ЦНС та шлунково-кишкового тракту досліджували у референтному дослідженні на щурах після одноразового перорального прийому. Дані результати не вказували на негативні результати. Вплив сорафенібу на іонні канали калію hERG вивчали у референтному дослідженні на клітинах яєчника китайського хом'яка, стабільно трансфікованих hERG Cdna (N=3-12/лікування). Середній процентний блок hERG становив 11% при 1 мкМ, 19% при 3 мкМ і 37% при 10 мкМ сорафенібу (номінальні концентрації) проти 0% для носія.

Вплив сорафенібу на потенціал дії було перевірено на ізольованих серцевих волокнах Пуркінє кролика (N=4-5/лікування). Середнє збільшення тривалості потенціалу дії при 90% реполяризації становило 14,0 мс при 0,1 мкМ, 17,6 мс при 10 мкМ і 28,8 мс при 20 мкМ (номінальні концентрації) проти 0 мс для носія. Плато потенціалу дії було знижено залежно від концентрації.

4) фармакодинамічні взаємодії

Слід уникати одночасного застосування сорафенібу з іншим препаратом, що подовжує інтервал QT/QTc, наскільки це можливо. Лікарські засоби, які були пов'язані з подовженням інтервалу QT/QTc та/або типу torsade de pointes, включають, але не обмежуються ними, наведені нижче приклади: антиаритмічні засоби класу IA, антиаритмічні засоби класу III, антиаритмічні засоби класу IC, антрацикліни (включаючи попередні

лікування), інгібітори тирозинкінази, інгібітори гістондеацетилази, антипсихотики, антидепресанти, опіюїди, макролідні антибіотики, хінолонові антибіотики, протималярійні, азольні протигрибкові засоби, домперидон, антагоністи 5-HT₃-рецепторів, агоністи бета-2-адренорецепторів.

Не рекомендується застосування сорафенібу з препаратами, які можуть порушувати рівень електролітів, включаючи, але не обмежуючі, наступні: петльові, тіазидні та пов'язані з ними діуретики; проносні та клізми; амфотерицин В; високі дози кортикостероїдів. Наведені вище списки потенційно взаємодіючих препаратів не є вичерпними. Слід звертатися до поточних джерел інформації нещодавно схвалені препарати, які подовжують інтервал QT/QTc або викликають порушення електролітного балансу, а також для застарілих препаратів, для яких ці ефекти були нещодавно встановлені.

3. Фармакокінетика:

1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації

Довідкові дані недоступні

2) всмоктування

Після прийому таблеток сорафенібу середня відносна біодоступність становить 38-49 % порівняно з розчином для перорального прийому. Абсолютна біодоступність невідома. Після перорального прийому сорафеніб досягає максимальної концентрації у плазмі приблизно через 3 години. При прийомі з їжею з високим вмістом жирів абсорбція сорафенібу зменшувалася на 30% порівняно з прийомом натще. Середня C_{max} та AUC збільшувалися менш ніж пропорційно після доз 400 мг, які вводили двічі на добу. Зв'язування сорафенібу з білками плазми людини *in vitro* становить 99,5 %.

3) розподіл

Рівноважні концентрації сорафенібу, які вводили по 400 мг двічі на добу, оцінювали у пацієнтів з DTC, RCC та НСС. Найвища середня концентрація спостерігалася у пацієнтів з DTC (приблизно вдвічі більше, ніж у пацієнтів з RCC та НСС), хоча варіабельність була високою для всіх типів пухлин. Причина підвищення концентрації у пацієнтів з DTC невідома.

4) метаболізм

Період напіввиведення сорафенібу становить приблизно 25-48 годин. Сорафеніб метаболізується в основному у печінці і піддається окисному метаболізму, опосередкованому CYP 3A4, а також глюкуронізації, опосередкованій UGT1A9. Кон'югати сорафенібу можуть розщеплюватися у шлунково-кишковому тракті під дією бактеріальної глюкуронідази, що забезпечує реабсорбцію некон'югованої діючої речовини. Було показано, що одночасне застосування неоміцину перешкоджає цьому процесу, знижуючи середню біодоступність сорафенібу на 54%.

На сорафеніб припадає приблизно 70-85 % аналітів, що циркулюють у плазмі в рівноважному стані. Ідентифіковано вісім метаболітів сорафенібу, п'ять з яких виявлено у плазмі. Основний циркулюючий метаболіт сорафенібу у плазмі, піридин N-оксид, *in vitro* показує ефективність сорафенібу. Цей метаболіт становить приблизно 9-16% циркулюючих аналітів у рівноважному стані.

5) виведення

Після перорального прийому дози 100 мг розчину сорафенібу 96 % дози було відновлено протягом 14 днів, при цьому 77 % дози виводилося з калом, а 19 % дози виводилося із сечею у вигляді глюкуронізованих метаболітів. Незмінений сорафеніб, що становить 51 % дози, був виявлений у калі, але не в сечі, що вказує на те, що екскреція незміненої діючої речовини з жовчю

може сприяти виведенню сорафенібу.

б) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)

Сорафеніб не виявляв індуктивного потенціалу щодо основних ізоформ CYP, CYP1A2 та 3A4. Сорафеніб показав здатність пригнічувати CYP ізоформи (наприклад, CYP2B6, 2C8 та 2C9) та UDP-глюкуронозилтрансферазу UGT1A1 та 1A9 *in vitro* CYP3A4, що є відповідальним ферментом у I фазі (окислювальний метаболізм) сорафенібу у людини.

У людини сорафеніб підпорядковується двом паралельним метаболічним шляхам, які виробляють в якості первинних метаболітів N-оксид (M-2) і препарат глюкуронід (M-7). Встановлено, що UDP-глюкуронозилтрансфераза (UGT) 1A9 відповідає за кон'югацію сорафенібу з глюкуроновою кислотою.

Нижче наведено інформацію про інгібування CYP M-2, основним метаболітом сорафенібу. Слід зазначити, що внесок M-2 у загальну взаємодію сорафенібу з лікарськими засобами є мінімальним, враховуючи рівні метаболіту у плазмі порівняно з вихідною сполукою.

M-2 не інгібував CYP2A6 і 2E1 ($IC_{50} > 50$ мкМ). M-2 є інгібітором CYP2C8 ($K_i = 3$ мкМ). M-2 помірно інгібує CYP2C9 ($K_i = 22$ мкМ), 2C19 ($K_i = 15$ мкМ), 2D6 ($K_i = 10$ мкМ) і 3A4 ($K_i = 13$ мкМ).

7) інші фармакокінетичні дослідження

Не застосовується

4. Токсикологія:

1) токсичність у разі одноразового введення

У дослідженні переносимості одноразової пероральної дози на собаках породи бігль у дозі 30, 60 і 120 мг/кг сорафенібу були отримані результати: один самець низької та середньої доз та одна самка середньої та високої доз виявили блювоту протягом 30 хвилин після прийому препарату. Смертності не було пов'язані з цим

дослідженням.

У дослідженні гострої токсичності на мишах і щурах не виявлено токсикологічно значущих ефектів після одноразового перорального введення сорафенібу в дозах 500 і 2000 мг/кг (365 і 1460 мг) мишам або щурам. Не спостерігалось впливу на гостру летальність від дозування цих доз.

Найвища разова доза сорафенібу для перорального прийому 1460 мг/кг, що застосовувалася щурам і мишам, переносилася без будь-яких ознак токсичності. У собак одноразова пероральна доза сорафенібу 1000 мг/кг переносилася добре; єдиною ознакою отруєння була блювота. Короткочасне повторне щоденне введення сорафенібу відносно добре переносилося тваринами. Кумулятивна токсичність була очевидною після тривалого застосування (щури до 6 місяців, миші до 3 місяців, собаки до 12 місяців) зі зниженням порогової дози при значних ураженнях з тривалістю опромінення. Клінічними ознаками токсичності були шкірні реакції та кривава діарея у собак. Гематологічні зміни були помірними, клініко-хімічний аналіз крові виявив переважно ознаки печінкової токсичності. Гістопатологія виявила процеси дегенерації та регенерації у багатьох системах органів, включаючи печінку, нирки, лімфоретикулярну/гематопоетичну систему, шлунково-кишковий тракт, підшлункову залозу, наднирники, репродуктивні органи, шкіру, зуби та кістки. Більшість морфологічних уражень повністю оборотні або показали принаймні тенденції до відновлення.

2) токсичність у разі повторних введень

У дослідженні токсичності повторних доз на щурах ключові результати були такими:

Клінічні ознаки: у 3 тварин (по одній з кожної групи 2, 3 і 6) спостерігали в день 1 та/або день 7 з аномаліями, пов'язаними з очима (наприклад,

помутніння, виступаючі очі). У цьому дослідженні не спостерігається смертності.

Маса тіла: зміна маси тіла не пов'язана з лікуванням.

Гематологія: зниження кількості еритроцитів (-15%), гемоглобіну (-17%) та гематокриту (-16%) у оброблених тварин з усіх груп лікування. Там не було ніякого ефекту доза-залежність.

Клінічна хімія: підвищення рівня печінкових ферментів [ALT (16 разів), AST (13 разів) і ALK (12 разів) у тварин з усіх груп лікування. Ефекту дозозалежності не було.

Груба патологія: немає грубих патологічних змін при будь-якій дозі. Зміна кольору печінки та тимуса спостерігалась у 1 тварини при дозі 25 мг/кг, зміна кольору легенів у 2 тварин при дозі 250 мг/кг і зміна кольору нижньощелепних лімфатичних вузлів у 3 тварин при дозі 25 мг/кг та у 3 тварин при дозі 125 мг/кг.

Гістопатологія:

Печінка: збільшення частоти гепатоцелюлярної каріомегалії (7/16 при 25; 8/16 при 125; 8/16 при 250 мг/кг) та апоптозу (8/16 при 25; 8/16 при 125; 8/16 при 250 мг/кг) 250 мг/кг) у всіх тварин, які отримували випробування. Тяжкість змін у печінці була більшою при дозах 125 і 250 мг/кг (каріомегалія 2 ступеня або вище: 4/16 при дозі 250 мг/кг; апоптоз 3 ступеня або вище: 1/16 при дозі 250 мг/кг).

Нирки: підвищена частота розширення нирок і каналців і білкових/гіалінових зліпків у тварин з усіх груп лікування. Тяжкість була легкою та подібною в усіх групах лікування (4/16 при 25; 4/16 при 125; 7/16 при 250 мг/кг).

Селезінка: підвищена частота

коагуляційної/застійної дегенерації селезінки у тварин з усіх груп лікування (8/16 при 25; 8/16 при 125; 8/16 при 250 мг/кг). Тяжкість була дещо більшою при 250 мг/кг.

Кістковий мозок: дозозалежна дегенерація гемопоетичних клітин у кістково-мозковій порожнині стегнової кістки у всіх тварин, які отримували лікування у тестовій статті (8/16 при 25; 8/16 при 125; 8/16 при 250 мг/кг). Тяжкість цієї знахідки збільшувалася при дозуванні від 25 мг/кг до 250 мг/кг.

3) генотоксичність:
in vitro

У еталонному дослідженні генотоксичності були отримані позитивні результати, оскільки було помічено збільшення структурних хромосомних аберацій у аналізі клітин ссавців *in vitro* (яєчники китайського хом'яка) на кластогенність за наявності метаболічної активації. Сорафеніб не був генотоксичним у тесті Еймса або в мікроядерному аналізі *in vivo* на мишах. Один проміжний продукт у процесі виробництва, який також присутній у кінцевій активній речовині (< 0,15 %), був позитивним на мутагенез у аналізі бактеріальних клітин *in vitro* (тест Еймса).

in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)

Довідкові дані недоступні

4) канцерогенність:

довгострокові дослідження

Довідкові дані недоступні

короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості

додаткові дослідження

5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:

вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток

Фетальні/внутрішньоутробні результати:

Зменшення кількості самок з імплантаціями/збільшення постімплантаційної втрати/зменшення розміру посліду/знижена маса плода/знижена маса плаценти, некроз плаценти, вади розвитку плода та відхилення скелета.

Статистично значуще збільшення частоти виникнення плаценти з некротичними межами спостерігалось у плода та посліду (40% та 90% відповідно) при застосуванні високих доз разом із 2 плацентами (у 2 послідах) при цьому рівні дози. Крім того, при застосуванні високих доз спостерігалось статистично значуще зниження маси плаценти.

В однієї з самок з групи високого дозування, були червоні вагінальні виділення, виявлено пізні розсмоктування 12/12 імплантатів. Інша самка HD з червоними вагінальними виділеннями показала пізню резорбцію 7/13 імплантатів.

В інших послідах цієї дозованої групи постімплантаційні втрати (пізня резорбція) також були збільшені, що призвело до дещо зменшеного середнього розміру посліду.

Середня доза:

Статистично значуще уповільнене окостеніння кісток фаланг та 6-ї груднини. Крім того, збільшилася кількість плодів з плоскими тілами грудних хребців (з 10 по 13 уражені), що також вказує на уповільнене окостеніння.

Висока доза:

Статистично значуще уповільнене окостеніння фаланг пальців і стоп, одиничних п'ясткових кісток і груднини, шийних, грудних, поперекових і хвостових тіл хребців і кісток черепа.

ембріотоксичність

Крім того, спостерігалось статистично значуще збільшення частоти поширених скелетних варіацій ребер.

В однієї з самок з групи високого дозування, були червоні вагінальні виділення, виявлено пізне розсмоктування 12/12 імплантатів. Інша самка HD з червоними вагінальними виділеннями показала пізню резорбцію 7/13 імплантатів.

В інших послідах цієї дозованої групи постімплантаційні втрати (пізня резорбція) також були збільшені, що призвело до дещо зменшеного середнього розміру посліду.

Середня доза:

Статистично значуще уповільнене окостеніння кісток фаланг та 6-ї груднини. Крім того, збільшилася кількість плодів з плоскими тілами грудних хребців (з 10 по 13 уражені), що також вказує на уповільнене окостеніння.

Висока доза:

Статистично значуще уповільнене окостеніння фаланг пальців і стоп, одиничних п'ясткових кісток і груднини, шийних, грудних, поперекових і хвостових тіл хребців і кісток черепа. Крім того, спостерігалось статистично значуще збільшення частоти поширених скелетних варіацій ребер.

пренатальна і постнатальна токсичність

На частоту та тип вад розвитку плода не вплинуло лікування при рівні дози 0,27 мг/кг. Ефект, пов'язаний з лікуванням, не можна було виключити для одиничного розвитку вади розвитку аорти у групі для дози 1,37 мг/кг і був очевидним для збільшення частоти множинних типів вад розвитку при рівні дози 3,43 мг/кг.

Зовнішні та вісцеральні відхилення плода:

Вплив на частоту та тип зовнішніх і вісцеральних відхилень не був очевидним при рівні дози до 1,37 мг/кг включно, але його слід було припустити при блідому вигляді плодів і не можна було виключити при відсутності безіменної артерії при дозі 3,43 мг/ кг дози через вади розвитку аорти, які також були очевидними при цьому рівні дози.

Ознаки скелета плода:

Пов'язані з лікуванням на вплив, на ступінь окостеніння плода або виникнення скелетних варіацій при середній дозі включає: уповільнене окостеніння кількох фалангових кісток, 6 дюймів грудини та тіл грудних хребців. При високих дозах виявилось: уповільнене окостеніння кісток передніх лап, грудини, хребетного стовпа та черепа, а також збільшення частоти 14-дюймових ребер (загальна скелетна варіація у щурів).

дослідження, при яких препарат уводиться потомству (незрілим тваринам) та/або оцінюється довгострокові наслідки

Довідкові дані недоступні

б) місцева переносимість

Сорафеніб не був подразником шкіри. Реакцій системної непереносимості не було. Препарат не викликав подразнення очей. Не було відповідних реакцій системної непереносимості. Препарат не мав ні дратівливого, ні сенсibiliзуючого потенціалу у мишей після шкірного застосування.

7) додаткові дослідження токсичності:

антигенність (утворення антитіл)

Довідкові дані недоступні

Імунотоксичність

Довідкові дані недоступні

дослідження механізмів дії

У дослідженні *in vivo* активності сорафенібу на моделях ксенотрансплантата пухлин людини, протипухлинну активність сорафенібу

було перевірено на таких моделях ксенотрансплантата пухлини людини: НСТ116 товстої кишки, підшлункової залози МіаРаСа, легені Н460 та яєчника SKOV-3. Фрагменти донорських пухлин SC були імплантовані SC у реципієнтів самок CD-1 безтимусних (голих) мишей. Пухлинам дозволяли вирости до приблизного розміру 150 мг, як було визначено вимірюванням штангенциркулем і формулою $LX \cdot W / 2 = \text{маса пухлини в мг}$. На цьому етапі тварин рандомізовано розподіляли на групи із середніми розмірами пухлини, що відрізнялися не більше ніж на 10%, і розпочинали дозування.

Дозування в ранніх дослідженнях проводили внутрішньовенно, але в більшості досліджень проводили перорально. Дозування продовжували щодня протягом 14 днів.

Результати

У лінії клітин товстої кишки людини НСТ 116 сорафеніб значно інгібував ріст пухлини залежно від дози при застосуванні дози 10-100 мг/кг протягом 14 днів (Дні дослідження 26-40). При найвищій дослідженій дозі, 300 мг/кг, тварини мали менший вплив досліджуваного продукту. Вважалось, що цей висновок пов'язаний з поганою розчинністю випробовуваного предмета в етанолі/кремофорі; однак не можна виключати насичення поглинання.

У моделях пухлин МіА РаСа-2 і Н460 з мутаціями Kras сорафеніб пригнічував ріст підшкірно імплантованих МіА РаСа-2 (карцинома підшлункової залози) або Н460 (недрібноклітинна карцинома легені) ксенотрансплантатів.

Сорафеніб проявляв протипухлинну активність щодо ксенотрансплантатів SKOV-3 людини протягом 14 днів лікування. SKOV-3 є клітинною лінією пухлини яєчників з Ras дикого типу та надекспресуючими рецепторами EGF та Her2, які, як відомо, передають сигнал

лікарська залежність	через шлях Ras/Raf/MEK. Довідкові дані недоступні
токсичність метаболітів	<p>М-4, мабуть, є основним метаболітом цього виду. AUC і C_{max} метаболітів М-1, М-2, М-3 і М-5 становили менше ніж 10% експозиції сорафенібу. Концентрація М-4 відносно сорафенібу коливалася від 10 до 20% на 6 день і від 25 до 40% на 20 день. Сорафеніб: пропорційне дозі збільшення експозиції для LD та MD. Збільшення AUC(0_24) і C_{max} було трохи більше, ніж пропорційно дозі, коли дозу збільшували від MD до HD. Метаболіт М-4: пропорційне дозі збільшення AUC(0_24) і C_{max} при LD та MD. Подальше збільшення дози до HD призводило до помірно більш ніж пропорційного дозі збільшення AUC(0_24) і C_{max}. Пікові концентрації в плазмі для М-4 на 20-й день були досягнуті в інтервалі часу від 2 до 7 годин протягом і між 2 і 24 годинами для М-4 для 3 доз. Це свідчить про те, що перетворення сорафенібу в М-4 було досить повільним.</p>
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Сорафеніб є мультикіназним інгібітором, спрямованим на серин/треонін або тирозинкінази: RAF (CRAF, BRAF і мутант V600E BRAF), KIT, LT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 і PDGF-р. На основі фармакологічних досліджень безпеки сорафеніб може викликати серцеву токсичність, блокуючи К-канал і внутрішній канал кальцію, сенсорну нейропатію та гіпоглікемію.</p> <p>Дослідження гострої токсичності визначили, що шлунково-кишковий тракт і печінка є органами-мішенями/тканинами токсичності. У основних токсикологічних дослідженнях при повторних дозах, проведених на щурах і собаках,</p>

спостерігалися явні ознаки токсичності у таких органах/тканинах: печінка, нирки, кровотворна система, шкіра, кістки, зуби, репродуктивна система, шлунково-кишковий тракт та підшлункова залоза. Крім того, гіпотиреоз був відзначений у дослідженні хронічної токсичності собак. Хоча в телеметричних дослідженнях собак не було виявлено явних несприятливих серцево-судинних ефектів (відсутні відповідні зміни інтервалів QTc, кров'яного тиску та частоти серцевих скорочень при токсичних дозах), існує високий потенціал серцево-судинної токсичності на основі обмежених гістопатологічних даних у кількох токсикологічних дослідженнях, позитивні результати *in vitro* hERG та аналізу потенціалу дії, ТСК у дослідженні хронічної токсичності собак і загальні знання про сімейство сполук, які прямо чи опосередковано націлені на рецептори тирозинкінази, особливо на VEGFR.

Бевацизумаб/інгібітор VEGF: артеріальні тромбоемболічні явища

Трастузумаб/інгібітор her2-neu: кардіоміопатія, фракція викиду, дисфункція шлуночків, гіпотонія

Цетуксимаб/інгібітор EGFR: гіпотензія

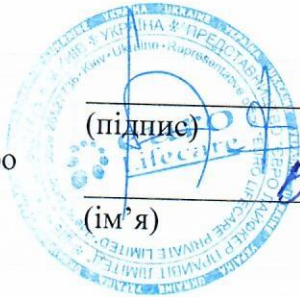
Gleevec/bcr-abl: серцева недостатність, тахікардія, артеріальна гіпертензія, гіпотензія (нечасто); тромбоз/емболія (рідко).

Клінічні дані щодо сорафенібу також продемонстрували потенціал серцево-судинної токсичності, наприклад, гіпертензії (всі ступені 8% у групі сорафенібу проти <1% у групі плацебо). Хоча випадки захворювання серцевих клапанів та серцевої недостатності були рідкісними причинами смерті у групі сорафенібу. Пригнічення пластинок росту, як це спостерігалось при застосуванні сорафенібу, є характеристикою багатьох рецепторів інгібіторів кінази, включаючи інгібітори VEGFR, PDGFR та FGFR.

Сорафеніб був генотоксичним у тесті на аберацію хромосом СНО за наявності S9. Сорафеніб має тератогенний ефект і може спричиняти ембріо-фетальну токсичність у субтерапевтичних дозах.

M-2 є основним метаболітом у людини. Оскільки метаболічний профіль шурів і собак відрізнявся від такого як у людини, спонсор провів 4-тижневе токсикологічне дослідження з метаболітом M-2 на щурах. Тест Еймса також проводили з метаболітом M-2. Метаболіт M-2 є активним метаболітом, оскільки картина токсичності, отримана з M-2, подібна до тієї, що спостерігається з вихідною сполукою. Лікування M-2 призвело до збільшення кількості тромбоцитів, зміни дентину, ферментів печінки та тадиопоцитів у кістковому мозку в загальнотоксикологічному дослідженні. Метаболіт M-2 не був генотоксичним у аналізі Еймса.

Заявник
(власник
свідоцтва про
реєстрацію)



(підпис)

(ім'я)

Брагад Санджів Курмар

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):	СОРАФЕНАТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 200 мг			
2. Заявник	Натко Фарма Лімітед Natco Pharma Limited			
3. Виробник	Натко Фарма Лімітед Natco Pharma Limited			
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	Маніпал АкуНова КМС Клінікал, Фармакологічний відділ, V поверх, Будівля MCODES, лікарня КМС, Атавар, Мангалор- 575 001, Індія. Відділення клінічної фармакології Маніпал АкуНова КМС, V поверх, Будівля MCODES, лікарня КМС, Атавар, Мангалор- 575 001, Індія. Тел.: +91-824-6621113, Факс: +91-824-2445011 Код клінічного дослідження: 089-12			
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності			
7. Період проведення клінічного випробування	Період 1: з 18 липня 2012 року по 25 липня 2012 року Період 2: з 3 серпня 2012 року по 10 серпня 2012 року Період 3: з 20 серпня 2012 року по 27 серпня 2012 року			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія			

9. Кількість досліджуваних	36 осіб
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основною метою цього дослідження було порівняти біодоступність при пероральному прийомі одноразової дози Сорафенату 200 мг компанії Натко Фарма Лімітед, Індія та НЕКСАВАР (NEXAVAR®) (Сорафеніб) таблетки 200 мг, компанії Байер Хелскер Фармасьютікалс Інк., Уейн, Нью-Джерсі 07470 (Bayer Health Care Pharmaceuticals Inc., Wayne, NJ 07470) у здорових дорослих людей в умовах натще.</p> <p>Другорядною метою цього дослідження було простежити за безпекою і переносимістю разової дози Сорафенату в таблетках 200 мг, яку вводили здоровим дорослим людям в умовах натще.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Це було дослідження біоеквівалентності: рандомізоване, відкрите, збалансоване, перехресне, з двома режимами лікування, у три періоди і три послідовності, референтна реплікація, з застосуванням разової дози.
12. Основні критерії включення	<p>Здорові, дорослі добровольці віком від 18 до 45 років (обидва віки включно), які дали письмову інформовану згоду та були готові брати участь у дослідженні.</p> <p>Добровольці з індексом маси тіла від 18,50 до 24,90 кг/м² (включно). Добровольці без ознак основного захворювання під час скринінгу перед дослідженням, в історії хвороби, після фізикального огляду та лабораторних досліджень (на функції кровотворення, печінки та нирок), що були проведені протягом 21 дня до початку дослідження. Тільки здорові дорослі добровольці з клінічно прийнятними лабораторними профілями, рентгенографією грудної клітки, ЕКГ, та ті, хто відповідав критеріям протоколу, були залучені до дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: Сорафенат таблетки 200 мг Виробник: Натко Фарма Лімітед, Котур, Індія.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб: НЕКСАВАР (NEXAVAR®) (Сорафеніб) Таблетки 200 мг Виробник: компанії Байер Хелскер Фармасьютікалс Інк., Уейн, Нью-Джерсі 07470
15. Супутня терапія	Вивчалась історія, що пов'язана із прийомом будь-яких препаратів, включаючи безрецептурні препарати (включаючи вітаміни та препарати природного походження) протягом 14 днів до IP-введення в 1 період та під час дослідження.

16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетична оцінка:</p> <p>Оцінювали наступні параметри ФК Сорафенібу</p> <ul style="list-style-type: none"> - Первинні фармакокінетичні параметри: C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$. - Вторинні фармакокінетичні параметри: t_{max}, $t_{1/2}$ і Kel. 																									
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> - Ступінь впливу, - Побічні явища (ПЯ) - Смерть, інші серйозні побічні реакції або серйозні побічні явища - Клінічна лабораторна оцінка - Життєві показники, фізикальні та інші спостереження, пов'язані з безпекою - Висновки з безпеки 																									
18. Статистичні методи	<p>Стандартне відхилення в межах суб'єкта (SD) препарату порівняння, яке називається S_{wt}, було оцінено за допомогою PROC GLM в SAS[®] для трансформованих первинних фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$.</p> <p>Вторинні фармакокінетичні параметри t_{max} аналізували за допомогою PROC MIXED з використанням моделі ANOVA.</p> <p>Статистичний аналіз проводили за допомогою SAS[®] (SAS Institute Inc., США, версія 9.2).</p>																									
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Всі суб'єкти, включені у дослідження, була азіатами, віком від 21 до 40 років (обидві вікові категорії включно). Середній зріст випробовуваних становив 167,4 см, а середня вага 62,6 кг. ІМТ обстежуваних коливався від 18,5 до 24,86 кг/м² із середнім значенням 22,36 кг/м².</p>																									
20. Результати ефективності	<p>Резюме параметрів біоеквівалентності</p> <table border="1" data-bbox="494 1590 1468 1926"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр</th> <th colspan="2">Середнє значення</th> <th rowspan="2">Співвідношення</th> <th rowspan="2">90 % ДІ</th> </tr> <tr> <th>Випробуваний препарат</th> <th>Референтний препарат</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>2239.4958</td> <td>2159.5200</td> <td>99.65</td> <td>87.17 - 113.91</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t}</td> <td>48983.3767</td> <td>50784.1582</td> <td>95.71</td> <td>84.12 - 108.91</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$</td> <td>48983.3767</td> <td>50784.1582</td> <td>92.48</td> <td>82.35 - 103.86</td> </tr> </tbody> </table>				Параметр	Середнє значення		Співвідношення	90 % ДІ	Випробуваний препарат	Референтний препарат	C_{max}	2239.4958	2159.5200	99.65	87.17 - 113.91	AUC_{0-t}	48983.3767	50784.1582	95.71	84.12 - 108.91	$AUC_{0-\infty}$	48983.3767	50784.1582	92.48	82.35 - 103.86
Параметр	Середнє значення		Співвідношення	90 % ДІ																						
	Випробуваний препарат	Референтний препарат																								
C_{max}	2239.4958	2159.5200	99.65	87.17 - 113.91																						
AUC_{0-t}	48983.3767	50784.1582	95.71	84.12 - 108.91																						
$AUC_{0-\infty}$	48983.3767	50784.1582	92.48	82.35 - 103.86																						

21. Результати безпеки	<p>23 (63,9%) суб'єкти з 36 зареєстрованих у дослідженні повідомили про 51 побічну реакцію (ПР).</p> <p>З 51 повідомленої ПР, 23 були оцінені як «можливі», а 28 – як «малоймовірні».</p> <p>З 51 ПР, про які повідомлялося, 42 ПР були оцінені як «легкі», 08 ПР як «помірні», а 01 ПР як «важка».</p> <p>З 51 ПР, про які повідомлялося в дослідженні, одна ПР мало «важкий» характер, а зв'язок із препаратом лікування був «малоймовірним».</p>
22. Висновок (оцінка)	<p>На основі отриманих результатів, досліджуваний лікарський засіб Сорафенат таблетки 200 мг, виробництва Натко Фарма Лімітед, Індія є біоеквівалентним референтному лікарському засоб НЕКСАВАР (NEXAVAR®) (Сорафеніб) таблетки 200 мг, виробництва Байер Хелскер Фармасьютикалс Інк., Уейн, Нью-Джерсі 07470 у здорових дорослих людей натще.</p>
Заявник (власник свідоцтва про реєстрацію)	 <p>(підпис) Санджів Кумар Бхарат</p>