

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<b>ЕЛЬТРОМБОПАГ-ВІСТА</b> <b>таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг або 50 мг, по 7 таблеток в блістері; по 2 або 4 блістери у картонній коробці</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	о	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
Власні доклінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генериком із доведеною фармацевтичною еквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу РЕВОЛАД® таблетки, вкриті плівковою оболонкою 12,5 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг Novartis Pharma GmbH (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).					
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	-
Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)	 (підпис) <u>Федоренко М.А.</u> (П. І. Б.)

## Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>ЕЛЬТРОМБОПАГ-ВІСТА таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг або 50 мг, по 7 таблеток в блистері; по 2 або 4 блистери у картонній коробці</b>				
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія				
3. Виробник	Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія Виробництво, первинне, вторинне пакування, контроль серії, випуск серії				
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 згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, подвійне, двоперіодне, двопослідовне, з використанням разової пероральної дози, перехресне дослідження біоеквівалентності таблеток, вкритих плівковою оболонкою Ельтромбопаг таблетки, вкриті плівковою оболонкою 75 мг компанії Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія та Револад <sup>®</sup> 75 мг таблетки з плівковим покриттям (що містять ельтромбопаг) компанії Novartis Pharma GmbH у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі в умовах голодування.				
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність				
7. Період проведення клінічного випробування	з 24.04.2021 по 26.05.2021				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість досліджуваних	запланована: 64 рандомізовано: 62 Дослідження проводилось в трьох групах. Група 01 - досліджувальні № 01-22; Група 02- досліджувальні № 23-42 Група 03- досліджувальні № 43-62 Загалом 64 здорові дорослі людини чоловічої та жіночої статі. планувалося включити до дослідження, проте 62 здорові дорослі людини чоловічої та жіночої статі (47 чоловіків та 15 жінок) були включені в дослідження та отримали дози.				

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета дослідження полягала в оцінці біоеквівалентності діючої речовини ерлотинібу з таблеток, вкритих плівковою оболонкою ельтромбопаг таблетки, вкриті плівковою оболонкою 75 мг (досліджуваний ЛЗ) та таблеток з плівковим покриттям Револад <sup>®</sup> 75 мг компанії Novartis Pharma GmbH (референтний ЛЗ) у здорових добровольців в умовах голодування. Вивчити порівняльну безпеку і переносимість разової пероральної дози ельтромбопагу 75 мг таблеток, вкритих плівковою оболонкою.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, подвійне, двопослідовне, двоперіодне, однодозове, перехресне пероральне дослідження біоеквівалентності таблеток, вкритих плівковою оболонкою, ельтромбопагу 75 мг і таблеток, вкритих плівковою оболонкою, Revolade мг (містять ельтромбопаг) у здорових чоловіків і жінок -волонтерів в умовах голодування
12. Основні критерії включення	Здорові, дорослі добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 років (обидва включно), які мають індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 кг/м <sup>2</sup> (обидва включно) та вагою не менше 50 кг. У цьому дослідженні здорові, добровольці-чоловіки та жінки віком від 20 до 44 років включаючи обидва), ІМТ від 18,86 до 29,41 кг/м <sup>2</sup> (обидва включно) з мінімальною вагою 50,50 кг було відібрано на підставі лабораторних оцінок, історії хвороби, клінічного огляду. [включаючи показники життєво важливих функцій (артеріальний тиск, температура тіла, радіальна частота пульсу та частота дихання), фізикальне обстеження та системне обстеження], рентгенографію грудної клітки (задньо-передня проекція)*, аналіз сечі на вагітність (тільки для суб'єктів жіночої статі) та запису ЕКГ під час перегляду
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ельтромбопаг таблетки, вкриті плівковою оболонкою 75 мг перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Револад <sup>®</sup> 75 мг таблетки з плівковим покриттям перорально
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні вимірювання: за значеннями часу/концентрації розраховували різні фармакокінетичні параметри $C_{max}$ , $AUC_{0-72}$ , $T_{max}$ , $t_{1/2}$ та $\lambda_z$ , а $C_{max}$ та $AUC_{0-72}$ використовували у статистичному аналізі для порівняння відносної біодоступності двох препаратів. товари. Для оцінки біоеквівалентності розраховували фармакокінетичні параметри $C_{max}$ та $AUC_{0-72}$ ельтромбопага.

17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Його оцінювали за допомогою клінічного огляду, оцінки основних показників життєдіяльності, ЕКГ у 12 відведеннях, запису рентгенографії грудної клітки (задньо-передня проекція), клініко-лабораторних параметрів [наприклад, біохімія {включаючи тест функції печінки (сироваткова глутамат-піруваттранс)}</p> <p>Вимірювали артеріальний тиск після введення дози та частоту пульсу на променевій артерії з суб'єктом у сидячому положенні протягом <math>\pm 45</math> хвилин від запланованого часу.</p> <p>Клінічне обстеження (життєві показники (кров'яний тиск у сидячому положенні, температури, радіальної частоти пульсу та частоти дихання), фізичний огляд та системне обстеження) проводилося в день надходження і перед випискою в кожний період дослідження.</p> <p>У ході дослідження не спостерігалось жодних життєвих показників, ЕКГ та лабораторних відхилень, за винятком суб'єкта №. 28, у якого в період 01 виникло небажане явище, пов'язане з ЕКГ.</p> <p>Оцінка безпеки після дослідження: гематологічні та біохімічні параметри були визначені наприкінці дослідження.</p>				
18. Статистичні методи	<p>Для ельтромбопагу, на основі статистичних результатів 90% довірчих інтервалів для відношення середнього геометричного найменшого квадрата (T/R) ln-трансформовані фармакокінетичні параметри <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-72}</math> було зроблено висновки, чи була досліджувана композиція біоеквівалентною еталонній композиції в умовах голодування. Діапазон прийнятності для біоеквівалентності становив 80,00%-125,00%.</p> <p>(Де T = Тестовий продукт; R = Еталонний продукт).</p> <p>Використовуючи розрахункові часові профілі концентрації ельтромбопагу в плазмі, було розраховано такі змінні:</p> <p>Основні об'єкти:  <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-72}</math></p> <p>Вторинна змінна:  <math>T_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math> і <math>\lambda_z</math>,</p> <p>Для нетрансформованих фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC</math> 90% довірчого інтервалу розраховували статистичні тести, такі як ANOVA, середні геометричні найменші квадрати для та еталонних композицій, різницю між досліджуваними та композиціями та внутрішньосуб'єктну варіабельність за допомогою двох односторонніх тестів, а також проводили аналіз співвідношення T/R</p> <p>для фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-72}</math>.</p> <table border="1" data-bbox="603 1756 1295 1827"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Діапазон прийнятності 90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-72}</math></td> <td>80,00-125,00%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Лікування розподіляли між суб'єктами шляхом проведення рандомізації за допомогою статистичної техніки програмного забезпечення SAS<sup>®</sup> (SAS<sup>®</sup> Institute Inc., США, версія 9.4).</p>	Параметри	Діапазон прийнятності 90% CI	$C_{max}$ та $AUC_{0-72}$	80,00-125,00%
Параметри	Діапазон прийнятності 90% CI				
$C_{max}$ та $AUC_{0-72}$	80,00-125,00%				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції	<p>Всього до дослідження було включено 62 здорові дорослі чоловіки і жінки. Вага, зростання, ІМТ та вік кожного суб'єкта</p>				

(стать, вік, раса, тощо)	реєструвалися під час скринінгу. Маса тіла випробуваних була в межах норми, вік від 20 до 44 років (обидва включно), індекс маси тіла від 18,86 до 29,41 кг/м <sup>2</sup> (обидва включно), маса тіла не менше 50,50 кг.																																								
20. Результати ефективності	<p>Загалом у дослідження було включено 62 особи. Шістдесят (60) суб'єктів завершили обидва періоди дослідження. Дані 60 суб'єктів було розглянуто для фармакокінетичного та статистичного аналізу.</p> <p>Фармакокінетичні параметри ельтромбопагу для продукту-Т, що тестується, і еталонного продукту-Р наведені в наступній таблиці:</p> <table border="1" data-bbox="614 582 1492 795"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Пааметри (одиниці)</th> <th colspan="2">Середнє значення ± SD(%CV) (N=60)</th> </tr> <tr> <th>Test Product (T)</th> <th>Refrence Product (R)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C<sub>max</sub> (µg/mL)</td> <td>14.428 ± 4095(23.63%)</td> <td>14.179 ± 3.6149(25.49%)</td> </tr> <tr> <td>*T<sub>max</sub> (hr)</td> <td>3.000 (1.50 – 5.50)</td> <td>3.500 (2.00 - 6.00)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-72</sub> (hr*µg/mL)</td> <td>151.295 ± 47.4572 (31.37%)</td> <td>152.801 ± 50.5423 (33.08%)</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> (hr)</td> <td>23.999 ± 5.3283 (22.20%)</td> <td>23.549 ± 4.0495 (17.20%)</td> </tr> <tr> <td>λ<sub>z</sub> (1/h)</td> <td>0.030 ± 0.0069 (22.94%)</td> <td>0.030 ± 0.0050 (16.47%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*For T<sub>max</sub> median (min–max)</p> <p>Аналізи відносної біодоступності (тобто середнє геометричне за методом найменших квадратів, співвідношення і 90% довірчий інтервал) продукту-Т, що тестується, порівняно з еталонним продуктом-Р для ельтромбопагу наведені в наступній таблиці:</p> <table border="1" data-bbox="614 1030 1492 1276"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="2">Геометричні засоби найменших квадратів</th> <th rowspan="2">Співвідношення (T / R)%</th> <th rowspan="2">Intra subject % CV</th> <th rowspan="2">90% довірчий інтервал</th> </tr> <tr> <th>Test Product -</th> <th>Reference Product-R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C<sub>max</sub>(ng/mL)</td> <td>13.987</td> <td>13.690</td> <td>102.17</td> <td>19.46</td> <td>96.33% - 108.36%</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-t</sub> (ng.hr/mL)</td> <td>144.122</td> <td>144.340</td> <td>99.85</td> <td>19.51</td> <td>94.13% - 105.91%</td> </tr> </tbody> </table>	Пааметри (одиниці)	Середнє значення ± SD(%CV) (N=60)		Test Product (T)	Refrence Product (R)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	14.428 ± 4095(23.63%)	14.179 ± 3.6149(25.49%)	*T <sub>max</sub> (hr)	3.000 (1.50 – 5.50)	3.500 (2.00 - 6.00)	AUC <sub>0-72</sub> (hr*µg/mL)	151.295 ± 47.4572 (31.37%)	152.801 ± 50.5423 (33.08%)	t <sub>1/2</sub> (hr)	23.999 ± 5.3283 (22.20%)	23.549 ± 4.0495 (17.20%)	λ <sub>z</sub> (1/h)	0.030 ± 0.0069 (22.94%)	0.030 ± 0.0050 (16.47%)	Параметри	Геометричні засоби найменших квадратів		Співвідношення (T / R)%	Intra subject % CV	90% довірчий інтервал	Test Product -	Reference Product-R	C <sub>max</sub> (ng/mL)	13.987	13.690	102.17	19.46	96.33% - 108.36%	AUC <sub>0-t</sub> (ng.hr/mL)	144.122	144.340	99.85	19.51	94.13% - 105.91%
Пааметри (одиниці)	Середнє значення ± SD(%CV) (N=60)																																								
	Test Product (T)	Refrence Product (R)																																							
C <sub>max</sub> (µg/mL)	14.428 ± 4095(23.63%)	14.179 ± 3.6149(25.49%)																																							
*T <sub>max</sub> (hr)	3.000 (1.50 – 5.50)	3.500 (2.00 - 6.00)																																							
AUC <sub>0-72</sub> (hr*µg/mL)	151.295 ± 47.4572 (31.37%)	152.801 ± 50.5423 (33.08%)																																							
t <sub>1/2</sub> (hr)	23.999 ± 5.3283 (22.20%)	23.549 ± 4.0495 (17.20%)																																							
λ <sub>z</sub> (1/h)	0.030 ± 0.0069 (22.94%)	0.030 ± 0.0050 (16.47%)																																							
Параметри	Геометричні засоби найменших квадратів		Співвідношення (T / R)%	Intra subject % CV	90% довірчий інтервал																																				
	Test Product -	Reference Product-R																																							
C <sub>max</sub> (ng/mL)	13.987	13.690	102.17	19.46	96.33% - 108.36%																																				
AUC <sub>0-t</sub> (ng.hr/mL)	144.122	144.340	99.85	19.51	94.13% - 105.91%																																				
21. Результати безпеки	<p>Для проведеної оцінки безпеки всі показники та звіти всіх суб'єктів були визнані в межах норми або клінічно незначними.</p> <p>Випробувані та еталонні продукти добре переносилися суб'єктами. з шести (06) побічних явищ було зареєстровано під час дослідження. Усі негаразди були м'якими за своєю природою та були вирішеними.</p> <p>Три (03) побічні явища були зареєстровані після введення досліджуваного продукту (Т). Три (03) побічні ефекти були зареєстровані після введення референтного продукту (R).</p> <p>Жодних серйозних побічних ефектів (SAE) і смертельних випадків не було зареєстровано для жодного з учасників цього дослідження.</p>																																								
22. Висновок (заклучення)	<p>Випробуваний продукт (Т) (Ельтромбопаг 75 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Synthon B.V. Нідерланди – виробник Synthon Hispania, S.L., Іспанія), у порівнянні з Референтним продуктом (R) (Revolade<sup>®</sup> 75 мг таблетки, вкриті оболонкою, Novartis Pharma GmbH , відповідає критеріям біоеквівалентності. за швидкістю та ступенем абсорбції після прийому одноразової дози натще.</p>																																								

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)



(підпис)  
Співак В.В.  
(П. І. Б.)