

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):	<p style="text-align: center;">ЕВЕРОНАТ Таблетки 5 мг, 10 мг EVERONAT Tablets 5 mg, 10 mg</p>				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	загальне застосування				
2) проведені дослідження	о	так	•	ні	Лікарський засіб, призначений для дозволу на продаж в Україні, є універсальною версією таблеток ЕВЕРОЛІМУС, 5 мг, 10 мг. Отже, доклінічні дослідження цього продукту не проводилися.
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	<p>Еверолімус зв'язується з FKBP-12 зі спорідненістю ($IC_{50} = 5,3$ нМ) подібний до рапаміцину ($IC_{50} = 3,3$ нМ) і неактивний в клітинних лініях пухлини, що експресує мутантний mTOR, з відсутністю відповідного місця зв'язування 14.</p> <p>Еверолімус не виявляв інгібіторної активності <i>in vitro</i> щодо 10 різних протеїнкіназ при 10 мкМ або нижче.</p> <p>Еверолімус демонстрував антипроліферативні ефекти проти більшості досліджених клітинних ліній пухлини <i>in vitro</i>. Більшість клітинних ліній (80%) показали значення IC_{50} від 0,3 і 70 нм. Існує кореляція між рівнями основи фосфо-АКТ/Фосфо-S6 та антипроліферативною активністю еверолімусу в цих клітинних лініях</p>				

	<p>пухлини, що може бути корисними показниками активації шляху mTOR та чутливості до еверолімусу.</p> <p>Еверолімус пригнічував проліферацію ендотеліальних клітин (HUVEC) зі значеннями IC50 120 pM, 841 pM та > 10 nM для VEGF-, bFGF- та фетальної бичачої сироватки стимульоване розповсюдження, відповідно. Нормальні гемопоетичні стовбурові клітини не були настільки чутливими до еверолімусу, IC50 приблизно в 15 разів перевищував клітинні лінії пухлини.</p>
<p>2) вторинна фармакодинаміка</p>	<p>Еверолімус запобігає гострому відторгненню алотрансплантата на моделях алотрансплантації щурів та нижчих приматів, особливо при застосуванні у комбінації з CsA. Це було підтверджено на моделі щурів, де два різні графіки (2,5 мг / кг на день або 5 мг / кг на тиждень) знижували рівень IgG у відповідь на T-клітинний антиген, але набагато менше, ніж використовуючи графік 5 мг / кг. Обидва графіки показали протипухлинну активність на моделі щурів (0,5 мг/кг, 6 днів на тиждень: T/C = 0,3; 5 мг/кг, щотижня: T/C = 0,36). Еверолімус знижував диференціювання остеокластів та остеобластів мишей <i>in vitro</i>, а також активність резорбції кісток остеокластів при концентрації, подібній до концентрацій чутливих клітинних ліній пухлини людини (0,6-1,3 nM). Подібна активність <i>in vitro</i> також спостерігалася щодо активності остеокластів людини та її формування.</p>
<p>3) фармакологія безпеки</p>	<p>Еверолімус позбавлений відповідного впливу на життєво важливі функції, включаючи серцево-судинну функцію, дихальну функцію та нервову систему. Еверолімус не впливав на подовження інтервалу QT, як показано на ізольованих серцевих волокнах Пуркінє, в стабільних трансфікованих клітинах HEK293 (струми hERG) та при звичайному моніторингу ЕКГ у свиней та мавп.</p> <p>Хоча еверолімус проходить гематоенцефалічний бар'єр, не було ознак відповідних змін у поведінці гризунів навіть після одноразових пероральних доз</p>

	до 2000 мг / кг.
4) фармакодинамічні взаємодії	Комбінації еверолімусу з іншими протипухлинними засобами тестували за допомогою моделей <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> . Дослідження включали використання встановлених препаратів за участю більш традиційних мішеней мікротрубочок (паклітаксел, патупілон), антиметаболітів (гемцитабін та 5-фторурацил) та ДНК (цисплатин, доксорубіцин та темозоломід) та цільові сполуки / препарати для рецепторів естрогену (ER) (летрозол), епідермальний фактор росту людини (Her-2, ErbB1/2) (гефітініб, ерлотиніб, NVPAAE788) та рецептор судинного ендотеліального фактора росту (VEGFR) (NVP-AEE788, ваталаніб, бевацизумаб) сигналізують про шляхи трансдукції.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Дані недоступні.
2) всмоктування	Абсорбцію та метаболізм еверолімусу вивчали <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> . Пероральне всмоктування еверолімусу було низьким у мишей (12%), мавп (18%) та у щурів (~40%). Біодоступність незміненого еверолімусу становила 14-26% у щурів та 6% у мавп. Абсолютна біодоступність еверолімусу становила 5% у миші, 6% у мавпи та 14% -26% у щурів. Багаторазові добові пероральні дози (0,5 мг / кг / добу) 3 Н еверолімусу, даного щурам, збільшували AUC _{0-24h} експозиції радіоактивності еверолімусу помірно в 2,4 рази за 21 день порівняно з 1 днем, що очікувалося від спостережаного очевидного періоду напіввиведення 96 годин на усунення радіоактивності. Системний вплив еверолімусу в крові був значним у мишей та людини (63% та 40% загальної радіоактивності AUC _{0-24h}) і від помірного до низького у щурів та мавп (8% -14%).
3) розподіл	Розподіл крові та плазми, зв'язування з білками плазми 3 Н-міченого еверолімусу у мишей, щурів, мавп та людини вивчали

	<p><i>in vitro</i>. <i>In vitro</i> розподіл крові 5 нг / мл еверолімусу залежав від концентрації: 76% у щурів та 79% у мавп. Однак поглинання клітин у крові зменшилось до 11% у щурів та 29% у мавп при концентрації еверолімусу 1000 нг / мл. У крові миші - більшість еверолімусу (~98%) знаходилась у плазмі. Залежність концентрації розподілу крові/плазми свідчить про наявність насиченої високої спорідненості / низької ємності для еверолімусу у клітинах крові. Як наслідок, майже у всіх фармакокінетичних дослідженнях визначення незміненого еверолімусу проводили у цільній крові. У плазмі вільна частка еверолімусу не залежала від концентрації (50 і 100 нг / мл) і становила в середньому 7,6% у щурів та 16% у мавп, але лише 0,1% у мишей, що вказує на більш високе зв'язування з білками у мишей, ніж у інших випробуваних видів.</p>
4) метаболізм	<p>Метаболізм еверолімусу досліджували <i>in vitro</i> з використанням мікросомальних фракцій печінки тварин та людини, зрізів печінки та <i>in vivo</i> у мишей, щурів та мавп після одноразових пероральних та внутрішньовенних доз. Основним ферментом, відповідальним за окислювальний метаболізм еверолімусу в мікросомах печінки людини, був CYP3A4. Інший фермент цитохрому P450 не метаболізував еверолімус або з дуже низькими показниками. <i>In vitro</i> інкубації еверолімусу з мікросомами печінки мишей, щурів, мавпи та людини привели до метаболітів, які були у порівнянні з тими, що спостерігались <i>in vivo</i> у відповідних видів, за винятком P57 (ATG181) та P147, які не утворювались <i>in vitro</i>.</p>
5) виведення	<p>Еверолімус переважно елімінувався шляхом метаболічного кліренсу у жовчі / фекаліях у мишей та щурів. Виведення було по суті повним у всіх видів. Виведення нирками було незначним (0,05% -0,5% доза для щура). Жодного незміненого препарату у сечі та фекаліях не виявлено. У мишей екскреція еверолімусу (перорально або в/в дозі)</p>

	<p>була майже повною (95%) протягом 48 годин з фекаліями. Явний системний період напіввиведення еверолімусу у миші становив 9,8 годин (період: 24-72 год), хоча загальний кліренс крові був низьким - 0,79 мл/хв/кг порівняно з щурами (21 та 32 мл/хв/кг).</p>
<p>б) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)</p>	<p>Потенціал еверолімусу взаємодіяти з цитохромом P450. Ідентифікацію відповідальних ферментів для метаболізму еверолімусу здійснювали <i>in vitro</i> в мікросомах печінки людини (HLM) та в мікросомах клітин, що експресують одиничний цитохром людини P450 (CYPs). CYP3A4 був основним ферментом, що бере участь у мікросомальній біотрансформації еверолімусу. Інші ізоферменти CYP, такі як CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 та CYP3A5 не метаболізують еверолімус.</p> <p>Немає взаємодії між еверолімусом та пероральними антикоагулянтами, такі як варфарин (субстрат CYP2C9; IC50 ~ 33 мкмоль/л), як і очікувалось, взаємодії не спостерігалось <i>in vitro</i> в мікросомах печінки людини. Потенціал еверолімусу взаємодіяти з P-глікопротеїном (P-gp) Показано, що еверолімус є субстратом P-глікопротеїну (P-gp; MDR1) і є помірним до інгібітору P-gp <i>in vitro</i> за допомогою надмірної експресії клітинної лінії P-gp.</p> <p>Потенціал одночасного введення препаратів для індукції метаболізму еверолімусу. Одночасне застосування CsA, відомого інгібітору / субстрату CYP3A4 та інгібітору P-gp у людини, щура (5 і 10 мг/кг/добу) або мавпи (50 і 100 мг/кг/добу) протягом чотирьох тижнів значно зросла AUC крові еверолімусу в крові в 1-5 разів у щурів і в 3-7 разів у мавпи. І навпаки, еверолімус не суттєво збільшив AUC CsA.</p>
<p>7) інші фармакокінетичні дослідження</p>	<p>Дані недоступні.</p>
<p>4. Токсикологія:</p>	

<p>1) токсичність у разі одноразового введення</p>	<p>Гостру токсичність еверолімусу оцінювали на мишах і щурах. Еверолімус добре переносився після одноразового прийому всередину, при введеннях в дослідженнях гострої токсичності. Відсутність летальності або важкої токсичності спостерігалася після одноразових пероральних доз 2000 мг/кг у мишей або щурів. У щурів внутрішньовенні введення в дозі 10 та 40 мг/кг були летальними, але при 2,5 мг/кг всі тварини вижили.</p>
<p>2) токсичність у разі повторних введень</p>	<p>Дослідження токсичності для повторних доз були проведені у мишей, щурів, міні-свиней та мавп. Основні органи-мішені у всіх видів тварин були репродуктивні органи. Гістопатологічні висновки полягали головним чином у виснаженні статевих клітин і канальцевій вакуоляції в яєчках, зменшений вміст сперми в епідидимідах, зменшення яєчників фолікулярний розвиток та атрофія матки. Оборотноість змін у репродуктивних органах чоловіка було продемонстровано в 13-тижневому дослідженні щурів при дозі 0,5 мг/кг після 13 тижнів відновлення, тоді як при 5,0 мг/кг повне відновлення було досягнуто лише у половини тварин. Це супроводжувалося зменшенням циркулюючого рівня тестостерону в плазмі. Після багаторазового перорального дозування 13 тижнів і в дослідженні канцерогенності на мишах системний вплив еверолімусу в крові був приблизно пропорційний дозі. У дослідженнях на щурах системний вплив еверолімусу в крові збільшувався пропорційно до дози у 3 - 6 разів, тоді як у 26-тижневому дослідженні токсичності спостерігалася лінійне збільшення дози. Дорослих та не зрілих мавп виставляли аналогічно, з трохи непропорційним збільшенням дози. На вагітних кролицях вплив еверолімусу був пропорційно дозі. Гендерного ефекту не було, еверолімус – не накопичувався в крові у будь-якого виду.</p>
<p>3) генотоксичність: <i>in vitro</i></p>	<p>Еверолімус не є генотоксичним, як вказують <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> дослідження генетичної токсикології.</p>

<p><i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>Токсикокінетичні дані У дослідженнях токсичності перорального застосування у незрілих щурів та мавп був виявлений подібний профіль токсичності, який спостерігався і у дорослих тварин, за винятком рідкісних специфічних результатів кристаликів, не дозрілі тварини виявилися більш сприйнятливими.</p>
<p>4) канцерогенність:</p>	<p>Дослідження канцерогенності для цього показання не потрібні. Однак дослідження, що вивчають канцерогенність еверолімусу, показали збільшення частоти злоякісних гранулоцитарних лейкозів у мишей. Висока доза у дослідженні канцерогенності для мишей забезпечує рівень AUC <0,2 рази вищий, ніж очікувана клінічна експозиція у дозі 10 мг / добу та AUC 514 нг.год/мл.</p>
<p>довгострокові дослідження</p>	<p>Дані недоступні.</p>
<p>короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості</p>	<p>Дані недоступні.</p>
<p>додаткові дослідження</p>	<p>Дані недоступні.</p>
<p>5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:</p>	
<p>вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток</p>	<p>Токсичність для репродуктивної функції та розвитку оцінювали у дослідженнях фертильності самців на щурах, дослідження фертильності та ембріофетального розвитку у щурів, дослідження ембріофетального розвитку у кролиць, дослідження до- та післяродового розвитку у щурів, дослідження новонароджених та не дозрілих щурів, та дослідження не дозрілих мавп. У дослідженнях фертильності на щурах еверолімус спричиняв зміни морфології яєчок та зменшення фертильності самців, але не впливав на фертильність жінок. Після періоду відновлення, спостерігалася оборотність лише у</p>

	<p>половини тварини.</p> <p>У щурів еверолімус викликав ембріофетальну токсичність, включаючи смертність та зниження маси плода. Частота скелетних коливань та вад розвитку була збільшеною. У кролиць токсичність ембріонів виявилася через збільшення пізніх резорбцій при токсичній для матері дозі 0,8 мг/кг. NTEL для ембріотоксичності становив 0,2 мг/кг, хоча при цій дозі спостерігалася токсичність для матері.</p> <p>Ефекти еверолімусу на до- та постнатальний розвиток щурів були обмежені незначним впливом на масу тіла та виживаність у поколінні F1 при $\geq 0,1$ мг/кг, і не вказували на конкретний токсичний потенціал. Співвідношення експозиції тварина/людина оцінювалось <1, що може свідчити про потенційний ризик у пацієток під час вагітності.</p> <p>У недозрілих мавп (приблизно 1 рік) пероральне лікування еверолімусом до 0,5 мг/кг протягом 4 тижнів не викликало відповідної токсичності.</p>
ембріотоксичність	<p>У дослідженнях фертильності на щурах еверолімус спричиняв зміни морфології яєчок та зменшення фертильності самців, але не впливав на фертильність жінок. Після періоду відновлення спостерігалася оборотність лише у половини тварини. У щурів еверолімус викликав ембріофетальну токсичність, включаючи смертність та зниження маси плода. Частота скелетних коливань та вад розвитку була збільшена. У кролиць токсичність ембріонів виявилася через збільшення пізніх резорбцій при токсичній для матері дозі 0,8 мг/кг. NTEL для ембріотоксичності становив 0,2 мг/кг, хоча при цій дозі спостерігалася токсичність для матері.</p>
пренатальна і постнатальна токсичність	<p>Ефекти еверолімусу на до- та постнатальний розвиток щурів були обмежені незначним впливом на масу тіла та виживаність у поколінні F1 при $\geq 0,1$ мг/кг, і не вказували на конкретний токсичний потенціал. Співвідношення експозиції тварина/людина оцінювалось</p>

	<p><1, що може свідчити про потенційний ризик у пацієток під час вагітності. У недозрілих мавп (приблизно 1 рік) пероральне лікування еверолімусом у дозах до 0,5 мг / кг протягом 4 тижнів не викликало відповідної токсичності.</p>
дослідження, в яких препарат вводять нащадкам (не дозрілим тваринам) та / або оцінюють на довготривалі наслідки	Дані недоступні.
б) місцева переносимість	<p>Потенціал сенсibiliзації еверолімусу досліджували у морських свинок, а потенціал подразнення шкіри - у кролів. Крім того, у кролів оцінювали внутрішньовенну переносимість мікроемульсійного препарату еверолімусу. Еверолімус не подразнював шкіру кролів або морських свинок. Для внутрішньовенного введення всі розчини добре переносились місцево.</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	<p>Екотоксичність/оцінка ризику для навколишнього середовища, враховуючи призначення препарату еверолімусу для лікування нирково-клітинної карциноми, прогнозована концентрація еверолімусу в середовищі нижче значення, що спрацьовує для оцінки фази II (10 нг / л). Метод, який використовувався для визначення logKow, Високоєфективна Рідинна Хроматографія (ВЕРХ), що відповідає керівництву OECD для тестування хімічних речовин №117. Метод ВЕРХ був обраний на основі низької розчинності у воді еверолімусу (<0,01%). Значення рН еверолімусу, розчиненого у воді, становить 7,2. Визначення коефіцієнта розподілу, залежного від рН (logD), не застосовується для цього активного фармацевтичного інгредієнта, оскільки еверолімус не має жодних іонізуючих груп. logKow має 4.</p>
антигенність (утворення антитіл)	Дані недоступні.
імунотоксичність	Дані недоступні.

дослідження механізмів дії	<p>Еверолімус - селективний інгібітор mTOR (мішень рапаміцину ссавців). mTOR - протеїнкіназа серин-треонінова, активність якої, як відомо, підвищена при ряді ракових захворювань людини. Еверолімус зв'язується з внутрішньоклітинним білком FKBP-12, утворюючи комплекс, який інгібує активність mTOR комплексу-1 (mTORC1). Гальмування сигнального шляху mTORC1 перешкоджає трансляції та синтезу білків, зменшуючи активність S6 рибосомальної протеїнкінази (S6K1) і еукаріотичний фактор подовження 4E-зв'язуючий білок (4EBP-1), який регулює білки, що беруть участь у клітинному циклі, ангиогенезі та гліколізі. S6K1 фосфорилують домен функції активації 1 рецептора естрогену, який відповідає за активацію рецептора, що не залежить від лігандину. Еверолімус знижує рівень фактора росту ендотелію судин (VEGF), який потенціує пухлинні ангиогенні процеси. Еверолімус є потужним інгібітором росту та проліферації пухлинних клітин, ендотеліальних клітин, фібробластів та пов'язаних з кровоносними судинами гладком'язових клітин, і, як було показано, зменшує гліколіз у твердих речовинах пухлини <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>.</p>
лікарська залежність	Дані недоступні.
токсичність метаболітів	Дані недоступні.
токсичність домішок	Дані недоступні.
інше	<p>Потенціал антигенності для еверолімусу перевіряли за допомогою реакції активної системної анафілаксії (ASA) у морських свинок, реакції пасивної шкірної анафілаксії (РСА) у морських свинок (із сироваткою від сенсibilізованих морських свинок) та щурів (із сироваткою від сенсibilізованих мишей). Еверолімус не викликав анафілактичних реакцій, тому вважалося, що він не має потенціалу антигенності.</p>

5. Висновки щодо доклінічного вивчення

Доклінічний профіль безпеки еверолімусу оцінювали у мишей, щурів, міні-свиней, мавп та кролів. Основними органами-мішенями були репродуктивна система чоловіків та жінок (дегенерація каналців яєчок, зниження вмісту сперми в епідидимідах та атрофія матки) у деяких видів; легені (збільшення альвеолярних макрофагів) у щурів та мишей; підшлункова залоза (дегрануляція та вакуолізація екзокринних клітин у мавп та міні-свиней, відповідно, і дегенерація острівцевих клітин у мавп), очі (помутніння лінзоподібної передньої шовної лінії) лише у щурів. Незначні зміни нирок спостерігались у щурів (загострення стор. 72 з 75 віковий ліпофусцин у каналцевому епітелії, збільшення при гідронефрозі) та у мишей (загострення фонових уражень). Не було жодних ознак токсичності нирок у мавп або міні-свиней. Еверолімус спонтанно загострював фоніві захворювання (хронічний міокардит у щурів, зараження вірусом коксакі плазми та серця у мавп, кокцидне ураження шлунково-кишкового тракту у міні-свиней, ураження шкіри у мишей та мавп). Ці висновки, як правило, спостерігались при рівні системного опромінення в межах терапевтичного впливу або вище, за винятком результатів у щурів, які мали місце нижче терапевтичного впливу через високий розподіл тканин.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)

Санджів Кумар Бхагат
(П. І. Б.)



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 дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	EVERONAT Таблетки 5 мг, 10 мг EVERONAT Tablets 5 mg, 10 mg		
2. Заявник	Натко Фарма Лімітед Natco Pharma Limited		
3. Виробник	Натко Фарма Лімітед Natco Pharma Limited		
4. Проведене дослідження:	• так <input type="checkbox"/>	ні <input type="checkbox"/>	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	Azidus Laboratories Ltd., Код дослідження: AZ/BE/01/17/01		
6. Фаза клінічного дослідження	Фаза дослідження біоеквівалентності, призначена для ANDA		

7. Період проведення клінічного випробування	3 03 січня 2017 року до 30 січня 2017 року
8. Країни, де проводилось клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	72
10. Мета та вторинні завдання клінічного дослідження	Для демонстрації біоеквівалентності між Еверонат, таблетки, 10 мг, Natco Pharma Limited, Індія та Афінітор® (Еверолімум), таблетки, 10 мг, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. у здорових дорослих людей, натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне, сліпе, рандомізоване, з двома схемами лікування, з двома послідовностями, з двома періодами, однодозоване, з перехресним дизайном, пероральне дослідження біоеквівалентності
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та / або невагітні жінки, добровольці віком від 18 до 55 років (обидва віки включно), з ІМТ 18,50 - 30,00 кг / м ² . Нормальні або клінічно незначні біохімічні, гематологічні, серологічні дослідження, аналіз сечі, рентген грудної клітки та ЕКГ. Здорові добровольці за оцінками медиків, анамнез, аналіз життєво важливих показників та загальне клінічне обстеження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ЕВЕРОНАТ таблетки Пероральна Разова доза
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, ефективність	Афінітор® (Еверолімум) таблетки Пероральна Разова доза

15. Супутня терапія	Будь-які супутні ліки (за рецептом або без рецепта, за винятком сперміцидних / бар'єрних препаратів, засоби контрацепції), рослини та / або дієтичні добавки, не дозволялися під час дослідження, якщо не визначено головним дослідником/співдослідником.
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка ефективності в дослідженні не проводилася, оскільки це фармакокінетичне кінцеве дослідження. Було відібрано 22 проби венозної крові, зібрані за фармакокінетичними параметрами.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали з періоду скринінгу до кінця дослідження шляхом клінічного обстеження, проводилась оцінка життєво важливих показників, 12 канална Електрокардіограма (ЕКГ), рентген грудної клітки (задньо-передньої проекції), клінічні лабораторні параметри (наприклад, гематологія, біохімія, аналіз сечі, серологічний тест), моніторинг стану суб'єкта, симптоми та ознаки, несприятливі події.
18. Статистичні методи	Описова статистика (хв, макс., медіана, середнє, стандартне відхилення та коефіцієнт мінливості) всіх фармакокінетичних параметрів була передбачена для досліджуваного та препарату порівняння. ANOVA, включаючи послідовність, вкладені суб'єкти в межах послідовності, період та лікування було виконано на Lp-трансформованих даних для AUC0-72 та Cmax. Фармакокінетичний аналіз проводили за допомогою Phoenix® WinNolin® Software версія 6.4. Довірчий інтервал 90% (ДИ) тест / референт, співвідношення середнього геометричного значення для AUC0-72 та відносне середнє значення Cmax було розраховано на основі найменшого квадратного значення (LSMEANS) та ESTIMATE ANOVA. Весь статистичний аналіз був виконаний за допомогою PROC GLM версії SAS® 9.2.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Всі добровольці, що взяли участь та закінчили дослідження, були азіатами, а вік випробовуваних становив від 20 до 44 років (обидва віки включно). Середній зріст випробовуваних становив 1,671 см, а середня вага 69,5 кг. ІМТ обстежуваних коливався в межах від 19,36 до 29,78 кг / м ² із середнім значенням 24,86 кг / м ² .

20. Результати ефективності

Короткий зміст параметрів біоеквівалентності наведено нижче в таблиці

Параметри	Anti log		(T/R) співвідношення	90 % довірчий інтервал	CV	Потужні сть
	Найменше квадратне середнє	Досліджуваний препарат (Лікування А)				
AUC ₀₋₇₂		643.3957	646.6988	95.25 % - 103.92 %	15.66 %	100.00 %
C _{max}		95.8206	93.0935	Не застосовується	17.58 %	100.00 %

21. Результати безпеки

Усі небажані явища, про які повідомлялося в дослідженні, повністю вирішувались без будь-яких наслідків. Таким чином, можна зробити висновок, що як досліджуваний, так і референтний препарат добре переносяться у здорових дорослих суб'єктів при обраній однаковій дозі. Оцінка після дослідження була проведена для всіх добровольців відповідно до протоколу.

Суб'єкт S35, у якого було виявлено аномальні лабораторні параметри після дослідження, був визваний дослідником по телефону і була дана порада відіати заклад для подальшого розслідування. Під час спостереження виявилось, що суб'єкт був здоровий, а його лабораторні параметри знаходились у допустимих межах.

22. Висновок (заключення)

Біоеквівалентність була продемонстрована між таблетками Еверонаг, 10 мг, Natco Pharma Limited, Індія та Афінігор® (Еверолімус) таблетки, 10 мг, Novartis Pharmaceuticals Canada I Inc. у здорових, дорослих, людей, натще.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)

Санджів
Самар Бхага
(П. І. Б.)

