

## Додаток 29

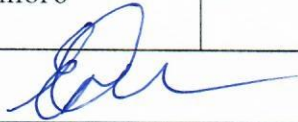
до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	<b>НІЛОТИНІБ</b>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ</b>
2) проведені дослідження	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати  <b>Оскільки лікарський засіб НІЛОТИНІБ, капсули тверді 150 мг, 200 мг №56 являє собою генеричний лікарський засіб, власні доклінічні дослідження не проводилися.</b>  <b>У матеріалах реєстраційного досяє надаються літературні дані.</b>
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: in vitro	—
in vivo (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)

  
\_\_\_\_\_

(підпис)  
Єрмошина Олена Дмитрівна  
(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 клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>НІЛОТИНІБ</b>	
2. Заявник	<b>Мілі Хелскере Лімітед</b>	
3. Виробник	<b>Шілпа Медікеа Лімітед</b>	
4. Проведені дослідження:	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати  <b>Оскільки лікарський засіб НІЛОТИНІБ, капсули тверді 150 мг, 200 мг №56 являє собою генеричний лікарський засіб, власні клінічні дослідження не проводилися.</b> <b>Згідно типу лікарського засобу проведені дослідження біоеквівалентності.</b>	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>генеричний лікарський засіб</b>	
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, однодозове, чотирьохперіодне, двостороннє, повністю відтворюване перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності з двома послідовностями препарату Nilotinib Capsules 200 mg of Shilpa Medicare Limited, India в порівнянні з препаратом Tasigna® (Nilotinib) 200 mg Capsules of Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4 Ireland у здорових дорослих добровольців за умов прийому натще; дослідження № 09170/22-23.	
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності	
7. Період проведення клінічного випробування	<b>Період-I</b>	27 вересня 2022 року з 06:40 до 11:40 год.
	<b>Період-II</b>	07 жовтня 2022 року з 11:22 до 18:16 год.
	<b>Період-III</b>	17 жовтня 2022 року з 11:40 до 20:48 год.
	<b>Період-IV</b>	27 жовтня 2022 року з 11:33 до 18:54 год.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Гайдарабад, Індія	
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 54 Фактична: 41	
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: оцінити пероральну біоеквівалентність лікарського засобу Nilotinib Capsules 200 mg of Shilpa Medicare Limited, India в порівнянні з препаратом Tasigna® (Nilotinib) 200 mg Capsules of Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4 Ireland у здорових дорослих добровольців за умов прийому натще.  Вторинні цілі: моніторинг безпеки та переносимості рецептур нілотинібу за умов прийому натще.	

11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, однодозове, чотирьохперіодне, двостороннє, повністю відтворюване перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності з двома послідовностями препарату Nilotinib Capsules 200 mg of Shilpa Medicare Limited, India в порівнянні з препаратом Tasigna® (Nilotinib) 200 mg Capsules of Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4 Ireland у здорових дорослих добровольців за умов прийому натще																		
12. Основні критерії включення	До дослідження було залучено здорових дорослих добровольців чоловічої статі віком від 18 до 45 років (включно), з індексом маси тіла $\geq 18,50 \text{ кг/м}^2$ та $\leq 30,00 \text{ кг/м}^2$ з масою тіла щонайменше 50 кг. Їх включили в дослідження після надання з їхнього боку письмової заяви про інформовану згоду та які були визнані здоровими під час скринінгу, який провели за 21 день до початку прийому лікарського засобу в періоді-I.																		
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Nilotinib Capsules 200 mg Спосіб застосування – пероральний. Вміст діючої речовини – 101,9%.																		
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Tasigna® Capsules (nilotinib) 200 mg Спосіб застосування – пероральний. Вміст діючої речовини – 100,8%.																		
15. Супутня терапія	Учасників опитали про історію прийому ліків за останні 30 днів або раніше перед датою скринінгу з метою виявлення препаратів, які можуть вплинути на фармакокінетику досліджуваного препарату. Їх було проінструктовано не приймати жодних ЛЗ (рецептурних або безрецептурних), у тому числі засобів на основі трав, із дати скринінгу до завершення дослідження.  Кілька учасників (під № 11, 15, 17, 18, 19, 33, 37, 38, 45, 50 і 54) отримували супутні ЛЗ під час моніторингу побічних реакцій, при цьому вважається, що ці ЛЗ не мають жодної лікарської взаємодії чи прямого впливу на результат дослідження.  Інші учасники, які завершили дослідження, не отримували жодних супутніх ЛЗ протягом цього дослідження.																		
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Наступні фармакокінетичні параметри були розраховані для кожного препарату за допомогою статистичного програмного забезпечення SAS версії 9.4.</p> <table border="1" data-bbox="438 1339 1428 2092"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="438 1339 1428 1373"><b>Первинні фармакокінетичні параметри:</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1373 654 1440"><math>C_{\max}</math></td> <td data-bbox="654 1373 1428 1440">Максимально спостережувана концентрація препарату в плазмі.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1440 654 1541"><math>AUC_{0-t}</math></td> <td data-bbox="654 1440 1428 1541">Площа під кривою концентрації в плазмі від часу, виміряна до останньої вимірюваної концентрації, використовуючи правило лінійної трапеції.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="438 1541 1428 1574"><b>Вторинні фармакокінетичні параметри:</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1574 654 1709"><math>AUC_{0-\infty}</math></td> <td data-bbox="654 1574 1428 1709"><math>AUC_{0-t}</math> плюс додаткова площа, екстрапольована до нескінченності, розрахована за формулою <math>AUC_{0-t} + C_t/K_{el}</math>, де <math>C_t</math> — остання вимірна концентрація препарату, а <math>K_{el}</math> — константа швидкості виведення.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1709 654 1821"><math>T_{\max}</math></td> <td data-bbox="654 1709 1428 1821">Час досягнення максимальної концентрації препарату в плазмі. Якщо це значення спостерігається в більш ніж одній точці, першу точку слід прийняти як <math>T_{\max}</math>.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1821 654 1955"><math>K_{el}</math></td> <td data-bbox="654 1821 1428 1955">Уявна константа кінцевої швидкості елімінації першого порядку, розрахована на основі напівлогарифмічного графіка залежності концентрації в крові від часу за допомогою методу найменших квадратів.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1955 654 2022"><math>t_{1/2}</math></td> <td data-bbox="654 1955 1428 2022">Кінцевий період напіврозпаду, визначений коефіцієнтом <math>0,693/K_{el}</math> [період напіврозпаду концентрації в плазмі].</td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 2022 654 2092">Екстрапольовані AUC</td> <td data-bbox="654 2022 1428 2092">Залишкову площу у відсотках визначали за формулою <math>[(AUC_{0-\infty} - AUC_{0-t}) / AUC_{0-\infty}] \times 100</math>.</td> </tr> </table>	<b>Первинні фармакокінетичні параметри:</b>		$C_{\max}$	Максимально спостережувана концентрація препарату в плазмі.	$AUC_{0-t}$	Площа під кривою концентрації в плазмі від часу, виміряна до останньої вимірюваної концентрації, використовуючи правило лінійної трапеції.	<b>Вторинні фармакокінетичні параметри:</b>		$AUC_{0-\infty}$	$AUC_{0-t}$ плюс додаткова площа, екстрапольована до нескінченності, розрахована за формулою $AUC_{0-t} + C_t/K_{el}$ , де $C_t$ — остання вимірна концентрація препарату, а $K_{el}$ — константа швидкості виведення.	$T_{\max}$	Час досягнення максимальної концентрації препарату в плазмі. Якщо це значення спостерігається в більш ніж одній точці, першу точку слід прийняти як $T_{\max}$ .	$K_{el}$	Уявна константа кінцевої швидкості елімінації першого порядку, розрахована на основі напівлогарифмічного графіка залежності концентрації в крові від часу за допомогою методу найменших квадратів.	$t_{1/2}$	Кінцевий період напіврозпаду, визначений коефіцієнтом $0,693/K_{el}$ [період напіврозпаду концентрації в плазмі].	Екстрапольовані AUC	Залишкову площу у відсотках визначали за формулою $[(AUC_{0-\infty} - AUC_{0-t}) / AUC_{0-\infty}] \times 100$ .
<b>Первинні фармакокінетичні параметри:</b>																			
$C_{\max}$	Максимально спостережувана концентрація препарату в плазмі.																		
$AUC_{0-t}$	Площа під кривою концентрації в плазмі від часу, виміряна до останньої вимірюваної концентрації, використовуючи правило лінійної трапеції.																		
<b>Вторинні фармакокінетичні параметри:</b>																			
$AUC_{0-\infty}$	$AUC_{0-t}$ плюс додаткова площа, екстрапольована до нескінченності, розрахована за формулою $AUC_{0-t} + C_t/K_{el}$ , де $C_t$ — остання вимірна концентрація препарату, а $K_{el}$ — константа швидкості виведення.																		
$T_{\max}$	Час досягнення максимальної концентрації препарату в плазмі. Якщо це значення спостерігається в більш ніж одній точці, першу точку слід прийняти як $T_{\max}$ .																		
$K_{el}$	Уявна константа кінцевої швидкості елімінації першого порядку, розрахована на основі напівлогарифмічного графіка залежності концентрації в крові від часу за допомогою методу найменших квадратів.																		
$t_{1/2}$	Кінцевий період напіврозпаду, визначений коефіцієнтом $0,693/K_{el}$ [період напіврозпаду концентрації в плазмі].																		
Екстрапольовані AUC	Залишкову площу у відсотках визначали за формулою $[(AUC_{0-\infty} - AUC_{0-t}) / AUC_{0-\infty}] \times 100$ .																		

	<p>Для всіх вищезазначених обчислень використовувався фактичний час збору зразків.</p> <p>Не було повідомлено про значення <math>AUC_{0-\infty}</math>, екстрапольованих AUC, <math>K_{el}</math> або <math>t_{1/2}</math> для випадків, які не виявляють кінцевої логарифмічної лінійної фази в профілі концентрація-час.</p> <p>Усі значення концентрації нижче межі кількісного визначення (BQL) були встановлені на нуль для всіх фармакокінетичних і статистичних розрахунків.</p> <p>Учасники, які мали 3 або більше послідовних відсутніх (M)/непідлягають звіту (NR) зразків у фазі елімінації, були виключені з усіх оцінок ФК параметрів, за винятком <math>T_{max}</math> і <math>C_{max}</math>. Якщо в будь-якого учасника концентрація до введення дози становить <math>&gt;5\%</math> <math>C_{max}</math> протягом будь-якого періоду, дані про концентрацію цього учасника виключаються з фармакокінетичного та статистичного аналізу для певного періоду.</p> <p>Якщо в будь-якого учасника спостерігається відсутність будь-яких вимірюваних концентрацій або лише дуже низькі концентрації в плазмі референтного лікарського засобу, дані про концентрацію цього учасника виключаються з фармакокінетичного та статистичного аналізу. Вважається, що учасник має дуже низькі концентрації в плазмі, якщо AUC становить менше 5% середнього геометричного AUC референтного лікарського засобу (яке слід розраховувати без включення даних учасника, що виходить за межі).</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p><b>Експозиція ЛЗ</b></p> <p><b>Період-I</b>  Загалом 54 учасники отримали досліджувані препарати, так що 27 учасників отримали разову дозу досліджуваного лікарського засобу (Т) (нілотиніб капсули, 200 мг), а 27 учасників отримали одну дозу референтного лікарського засобу (R) (Tasigna® (нілотиніб) 200 мг капсули). Усі учасники дослідження отримували дозу відповідно до графіка рандомізації.  Тривалість експозиції: одноразова доза.  Дозування: 200 мг  Учасники, які не отримували дози: немає.</p> <p><b>Період-II</b>  Загалом 50 учасників отримали досліджувані препарати, так що 26 учасників отримали разову дозу досліджуваного лікарського засобу (Т) (нілотиніб капсули, 200 мг), а 24 учасники отримали одну дозу референтного лікарського засобу (R) (Tasigna® (нілотиніб) 200 мг капсули). Усі учасники дослідження отримували дозу відповідно до графіка рандомізації.  Тривалість експозиції: одноразова доза.  Дозування: 200 мг  Учасники, які не отримували дози: 07, 18, 26 і 40.</p> <p><b>Період-III</b>  Загалом 44 учасники отримали досліджувані препарати, так що 23 учасники отримали одну дозу досліджуваного лікарського засобу (Т) (нілотиніб капсули, 200 мг), а 21 учасник отримав одну дозу референтного лікарського засобу (R) (Tasigna® (нілотиніб) 200 мг капсули). Усі учасники дослідження отримували дозу відповідно до графіка рандомізації.  Тривалість експозиції: одноразова доза.  Дозування: 200 мг  Учасники, які не отримували дози: 02, 04, 16, 18, 19, 26, 33, 45, 50 і 54.</p> <p><b>Період-IV</b>  Загалом 48 учасників отримали досліджувані препарати, так що 24 учасники отримали одну дозу досліджуваного лікарського засобу (Т) (нілотиніб капсули, 200 мг), а 24 учасники отримали одну дозу референтного лікарського засобу (R) (Tasigna® (нілотиніб) 200 мг капсули). Усі учасники дослідження отримували дозу відповідно до графіка рандомізації.  Тривалість експозиції: одноразова доза.</p>



$C_{max}$ (нг/мл)	5 0	614.39 (185.731)	4 7	587.34 (186.654)	5 2	571.21 (164.775)	4 5	615.56 (188.956)
$AUC_{0-t}$ (год*нг/мл)	5 0	11288.78 (4446.349)	4 7	11113.88 (4194.945)	5 2	11407.86 (3551.627)	4 5	12642.90 (4144.313)
$AUC_{0-\infty}$ (год*нг/мл)	5 0	12075.13 (4877.077)	4 7	11755.72 (4581.956)	5 2	12253.04 (3963.033)	4 5	13445.88 (4765.978)
$T_{max}$ (год)	5 0	2.33 (0.75, 4.50)	4 7	2.67 (0.75, 4.50)	5 2	3.67 (1.50, 5.00)	4 5	3.67 (1.00, 6.00)
$t_{1/2}$ (год)	5 0	14.36 (4.397)	4 7	13.82 (4.150)	5 2	15.21 (4.704)	4 5	14.57 (4.504)
$K_{el}$ (1/год)	5 0	0.05 (0.015)	4 7	0.05 (0.015)	5 2	0.05 (0.015)	4 5	0.05 (0.017)
Екстраполювані AUC (%)	5 0	6.43 (7.572)	4 7	5.04 (5.693)	5 2	6.36 (6.034)	4 5	5.28 (4.813)

\*Для  $T_{max}$  представлено медіану (мін., макс.).

ПРИМІТКА. Наведені вище дані взяті з

**Статистичний підсумок досліджуваного ЛЗ (Т) порівняно з референтним ЛЗ (R) пілотинібу (N=52).**

Фармакокінетичний параметр	Середн. геометрич. знач. найменш. квадратів в Т	NT	Середн. геометрич. знач. найменш. квадратів R	NR	Відношення	ДІ 90%	Потужність
$C_{max}$ (нг/мл)	553.75	52	552.93	52	100.15	91.81 – 109.24	99.48
$AUC_{0-t}$ (год*нг/мл)	10175.25	52	11111.23	52	91.58	84.00 – 99.83	99.52

NT, NR: кількість суб'єктів, використаних для розрахунку 90% довірчих інтервалів (ДІ) для досліджуваного ЛЗ і референтного ЛЗ відповідно


**21. Результати безпеки**

Під час дослідження відстежували побічні реакції шляхом клінічного обстеження, перевірки життєво важливих функцій і самопочуття учасників. Наприкінці дослідження проводили клінічну лабораторну оцінку безпеки.

Загалом було повідомлено про 33 побічні реакції (ПР) для 15 учасників. З цих 33 ПР: 03 ПР (тобто висип для учасника № 15, блювота та печіння при сечовипусканні для учасника № 18) були зареєстровані протягом періоду-I дослідження; 01 ПР (біль у животі для учасника № 18) було зареєстровано під час періоду-I вимивання; 10 ПР: (тобто лихоманка для учасників № 17, 19 і 45, загальний біль у тілі, блювання, біль (над правим передпліччям) і набряк (правого передпліччя) для учасників № 33 і висипання для учасника № 38 і біль (лівого передпліччя) для учасника № 54) були зареєстровані протягом періоду-II дослідження; 07 ПР: (тобто кашель для учасника № 18, біль (над лівим передпліччям) і набряк (над лівим передпліччям) для учасника № 19, лихоманка, біль (над лівим передпліччям) і набряк (лівого передпліччя) для учасника № 50 та набряк (лівого передпліччя) для учасника № 54) були зареєстровані під час періоду-II вимивання; 02 ПР (тобто лихоманка та кашель для учасника № 37) були зареєстровані під час вимивання періоду-III

	<p>дослідження; 01 ПР (тобто висипання для учасника № 11) було зареєстровано під час періоду-IV дослідження; 09 ПР: (тобто кількість моноцитів зросла для учасника № 04, WBC збільшено для учасників № 05 і 37, ALT підвищено для учасників № 14 і 50, GGT збільшено для номерів учасників 37, 45 і 50, еозинофіли в крові збільшені для учасника № 51) були зареєстровані під час постклінічної оцінки. З цих 33 ПР, 25 ПР вважалися такими, що мають легкий ступінь тяжкості, 04 ПР розглядалися як помірні за ступенем тяжкості, а 04 ПР вважалися важкими за ступенем тяжкості. З цих 33 побічних реакцій 26 ПР були оцінені як малоймовірно пов'язані, 03 побічні ефекти були визнані як можливо пов'язані, 02 ПР були оцінені як ймовірно пов'язані, а 02 побічні ефекти були визнані не пов'язаними з досліджуваним ЛЗ. З цих 33 ПР 32 ПР минули без наслідків, а результат 01 ПР був невідомий, оскільки учасник був втрачений для подальшого спостереження.</p> <p>У дослідженні спостерігалися 02 серйозні побічні явища (набряк і біль передпліччя (справа) для учасника № 33, набряк і біль передпліччя (ліворуч) для учасника № 50).</p> <p>У цьому дослідженні смертельних випадків зареєстровано не було.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Дослідження оцінювало пероральну біоеквівалентність ЛЗ Nilotinib Capsules 200 mg of Shilpa Medicare Limited, India в порівнянні з препаратом Tasigna® (Nilotinib) 200 mg Capsules of Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4 Ireland у здорових дорослих добровольців чоловічої статі за умов прийому натще. Кожен учасник отримав досліджуваний і референтний ЛЗ у рамках рандомізованого повністю відтворюваного перехресного дослідження за умов прийому натще з періодом вимивання 10 днів.</p> <p>Співвідношення середніх геометричних значень із 90% ДІ оцінює співвідношення значень <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-t}</math> капсул нілотинібу, 200 мг (досліджуваного ЛЗ) порівняно з капсулами Tasigna® (нілотиніб) 200 мг (референтний ЛЗ) становило 100,15 (91,81, 109,24) та 91,58 (84,00, 99,83) відповідно.</p> <p>90% ДІ для <math>C_{max}</math> <math>AUC_{0-t}</math> були в діапазоні 80,00-125,00%.</p> <p>На основі вищезазначених критеріїв було зроблено висновок, що досліджуваний ЛЗ і референтний ЛЗ – капсули нілотинібу, 200 мг – були біоеквівалентними щодо швидкості та ступеня всмоктування.</p>

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
Єрмошина Олена Дмитрівна  
(П. І. Б.)