

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)	СУНІТИНІБ-МІЛІ-12,5 СУНІТИНІБ-МІЛІ-25 СУНІТИНІБ-МІЛІ-37,5 СУНІТИНІБ-МІЛІ-50
2. Заявник	Мілі Хелскере Лімітед
3. Виробник	Шилпа Медікеа Лімітед
4. Проведені дослідження:	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати Оскільки лікарський засіб СУНІТИНІБ-МІЛІ-12,5, СУНІТИНІБ-МІЛІ-25, СУНІТИНІБ-МІЛІ-37,5, СУНІТИНІБ-МІЛІ-50 являє собою генеричний лікарський засіб, власні клінічні дослідження не проводилися. Згідно типу лікарського засобу проведені дослідження біоеквівалентності. У дослідженнях еквівалентності використовувався лікарський засіб SUTENT 50 mg hard capsules (Pfizer Europe MA EEIG, Belgium). Для дослідження біоеквівалентності залучено контрактну компанію Vimta Labs Ltd, Індія.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, подвійне, двоперіодне, однодозове, перехресне скорочене дослідження пероральної біоеквівалентності з двома послідовностями Sunitinib Capsules 50 mg, виробництва Shilpa Medicare Limited, India, у порівнянні з препаратом SUTENT®(Sunitinib) Capsules 50 mg of Pfizer, Europe, MA EEIG, Boulevard De La Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium, за участі здорових дорослих пацієнтів натще. Дослідження № 00596/20-21
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	06.08.2020 – 31.08.2020
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія

9. Кількість досліджуваних	24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета: оцінити біоеквівалентність при застосуванні одноразової дози Sunitinib Capsules 50 mg, виробництва Shilpa Medicare Limited, India, у порівнянні з препаратом SUTENT®(Sunitinib) Capsules 50 mg of Pfizer, Europe, MA EEIG, Boulevard De La Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium, у здорових дорослих пацієнтів натще.</p> <p>Додаткові цілі: моніторинг безпеки та переносимості одноразової пероральної дози сунітинібу у здорових дорослих пацієнтів натще.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, подвійне, двоперіодне, однодозове, перехресне скорочене дослідження пероральної біоеквівалентності з двома послідовностями. Було дві послідовності лікування: TR (випробуваний препарат-референтний препарат) і RT (референтний препарат-випробуваний препарат), за яких обидва досліджувані препарати приймали натще після мінімум 10 годин нічного голодування.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Учасники дослідження надали письмову заяву про інформовану згоду. • Учасники дослідження мають бути здоровими дорослими чоловіками у віці 18-45 років (включно). • Учасники дослідження мають мати індекс маси тіла (ІМТ) не менше 18,5 та не більше 30,0 кг/м² та масу тіла не менше 50 кг. • Учасники мають мати систолічний артеріальний тиск з верхньою межею не більше 140 мм рт.ст. і нижньою межею не менше 110 мм рт.ст. Аналогічно, вони мають мати діастолічний артеріальний тиск з верхньою межею не більше 90 мм рт.ст. і нижньою межею не менше 70 мм рт.ст. • Учасники мають мати ЧСС не менше 60 уд/хв і не більше 100 уд/хв і частоту дихання не менше 14/хв і не більше 18/хв. • Учасники мають мати задовільний стан здоров'я згідно з даними свого анамнезу та фізичного огляду, проведеного за 21 день до прийому першої дози в Період-I дослідження. • Учасники мають мати нормальну ЕКГ, рентгенограму грудної клітки та основні показники життєвих функцій. • Учасники не мають палити чи вживати алкоголь. • Залучення учасника досліджень протягом усього періоду дослідження та його бажання дотримуватися вимог протоколу дослідження, що підтверджується його письмовою заявою про інформовану згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>СУНІТИНІБ-МІЛІ-12,5, капсули тверді желатинові по 12,5 мг; по 7 капсул у блистері; по 4 блистери у картонній коробці;</p> <p>СУНІТИНІБ-МІЛІ-25, капсули тверді желатинові по 25 мг; по 7 капсул у блистері; по 4 блистери у картонній коробці</p> <p>СУНІТИНІБ-МІЛІ-37,5, капсули тверді желатинові по 37,5 мг; по 7 капсул у блистері; по 4 блистери у картонній коробці</p> <p>СУНІТИНІБ-МІЛІ-50, капсули тверді желатинові по 50 мг; по 7 капсул у блистері; по 4 блистери у картонній коробці,</p> <p>Спосіб застосування – пероральний.</p>
14. Препарат порівняння, доза,	SUTENT 50 mg hard capsules (Pfizer Europe MA EEIG, Belgium) Спосіб застосування – пероральний

спосіб застосування, сила дії	
15. Супутня терапія	<p>Учасників опитали щодо прийому будь-яких лікарських засобів за останні 30 днів або раніше до дати скринінгу та їх проінструктували, щоб вони не мали жодних планових хірургічних втручань та не вживали жодних лікарських засобів (рецептурних та безрецептурних) з дати скринінгу до завершення дослідження.</p> <p>Шестеро учасників отримували супутні лікарські засоби під час моніторингу побічних реакцій, і вважалося, що такі лікарські засоби не демонстрували жодної лікарської взаємодії чи прямого впливу на результат дослідження.</p> <p>Інші учасники, які взяли участь у дослідженні, не отримували жодних супутніх лікарських засобів під час і до завершення цього дослідження.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінка біоеквівалентності проводитиметься на основі 90% довірчих інтервалів відмінностей середніх геометричних найменших квадратів для лікарських засобів, перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) C_{max} і AUC_{0-72} сунітинібу, отриманих після прийому однієї дози натще.</p> <p>Критерії прийнятності біоеквівалентності задовольняються, якщо 90% довірчих інтервалів відмінностей середніх значень, перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) C_{max} і AUC_{0-72} знаходяться у межах 80,00% – 125,00%.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовано.
18. Статистичні методи	<p>Статистичні аналізи було виконано на основі фармакокінетичних даних зразків, проаналізованих за показником «кількісне визначення» сунітинібу. Наступний аналіз був виконаний на основі перетворених за натуральним логарифмом фармакокінетичних параметрів за допомогою ПЗ SAS® Enterprise Guide 7.1, версія 9.4 для Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).</p> <p>Було використано лінійну модель змішаних ефектів, що включає умови з фіксованими ефектами для послідовності, лікарського засобу й періоду та умови з випадковими ефектами для суб'єктів дослідження (послідовність). У рамках цієї моделі і згідно з двома односторонніми тестами біоеквівалентності, 90% довірчих інтервалів для різниці між випробуваним та референтним лікарським засобом середніх геометричних найменших квадратів при порівнянні випробуваного лікарського засобу (T) та референтного лікарського засобу (R) було розраховано для перетворених за натуральним логарифмом (Ln-transformed) C_{max} і AUC_{0-72} сунітинібу. Відмінності та довірчі інтервали були зведені в ступінь, щоб отримати точкові оцінки відношення випробуваного лікарського засобу до референтного для середнього геометричного значення і 90% ДІ (довірчих інтервалів) для цього відношення, відповідно. Якщо 90% ДІ оцінок співвідношення C_{max} і AUC_{0-72} знаходяться в діапазоні від 80,00 до 125,00% для сунітинібу, то випробуваний лікарський засіб (T) буде вважатися біоеквівалентним референтному лікарському засобу (R).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові дорослі учасники дослідження віком від 18 до 45 років (обидва включно), які були готові взяти участь у дослідженні та надали письмову заяву про інформовану згоду.

		Вік (ро ків)	Зріст (см)	Вага (кг)	ІМТ (кг/м ²)		
	Серед не квадр атичн е відхи лення (SD)	34,29	168,88	71,62	25,16		
	Медіа на	34,00	169,00	71,30	24,90		
	CV (коєф іцієнт варіа ції) %	17,76	2,92	9,79	10,75		
	Діапа зон	19 – 43	155 – 175,8	58,2 – 84	19,7 – 29,8		
20. Результати ефективності	ФК параме тр	Середні геометричні найменші квадрати ЛЗ:		Порівнян ня	Відношен ня (%)	Внутрі шньо суб'єктни й % CV	90% ДІ
		Випробув аний (Т)	Референтн ий (R)				
	ln(C _{max}) (нг/мл)	36,7525	36,5899	Т проти R	100,44	6,97	97,04; 103,97
	ln (AUC ₀₋₇₂) (нг.год/ мл)	1440,5573	1407,9478	Т проти R	102,32	6,65	99,00; 105,74
21. Результати безпеки	<p>Під час дослідження проводився моніторинг побічних реакцій у формі клінічного огляду, перевірки життєво важливих показників та опитувальника про самопочуття учасників дослідження. Наприкінці дослідження була проведена клінічна лабораторна оцінка безпеки.</p> <p>Загалом було повідомлено про 08 побічних реакцій (ПР) у 06 учасників дослідження. З них про 05 ПР (а саме: лихоманка у учасника № 03, біль у животі у учасника № 10, висипання у учасника № 15 і 17 та біль у нижній повіці у учасника № 22) було повідомлено протягом періоду-I дослідження; та про 03 ПР (а саме: висипання та інфекції шкіри у учасника № 20 та свербіж у учасника № 22) протягом періоду-II дослідження. Із цих 08 ПР, усі ПР вважалися легкими за ступенем тяжкості, 04 ПР можливо були пов'язані з випробуваним лікарським засобом, 03 ПР імовірно були пов'язані з випробуваним лікарським засобом, а 01 ПР була малоімовірно пов'язана з випробуваним лікарським засобом. Усі побічні реакції минали без серйозних наслідків.</p> <p>Протягом цього дослідження не було зареєстровано жодних смертей або серйозних побічних реакцій.</p>						
22. Висновок (заключення)	У дослідженні оцінювали біоеквівалентність пероральних лікарських засобів Sunitinib Capsules, 50 mg (Test Treatment), Mfg By: Shilpa Medicare Ltd India та SUTENT® (Sunitinib) Capsules, 50 mg (Reference Treatment), Marketing Authorization Holder: Pfizer, Europe, MA EEIG, Boulevard De La						

	<p>Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium у здорових дорослих пацієнтів чоловічої статі натще. Кожен учасник приймав випробуваний лікарський засіб (Т) і референтний лікарський засіб (R) на основі рандомізованого, подвійного, перехресного дослідження натщесерце з періодом «вимивання» 21 день.</p> <p>Коефіцієнт середнього геометричного значення з 90% ДІ, виведений з оцінок співвідношення C_{max} і AUC_{0-72} для Sunitinib Capsules, 50 mg (випробуваний лікарський засіб) проти SUTENT® (Sunitinib) Capsules, 50 mg (референтний лікарський засіб), становив 100,44 [97,04 – 103,97] і 102,32 [99,00 – 105,74] відповідно.</p> <p>90% ДІ для C_{max} і AUC_{0-72} були в межах 80,00-125,00%.</p> <p>На основі вищезазначених критеріїв було зроблено висновок, що дві рецептури Sunitinib Capsules, 50 mg є біоеквівалентними за швидкістю та ступенем всмоктування.</p>
--	---

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

Єрмошина Олена Дмитрівна
(П. І. Б.)


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):	СУНІТИНІБ-МІЛІ-12,5 СУНІТИНІБ-МІЛІ-25 СУНІТИНІБ-МІЛІ-37,5 СУНІТИНІБ-МІЛІ-50
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати Оскільки лікарський засіб СУНІТИНІБ-МІЛІ-12,5, СУНІТИНІБ-МІЛІ-25, СУНІТИНІБ-МІЛІ-37,5, СУНІТИНІБ-МІЛІ-50 являє собою генеричний лікарський засіб, власні доклінічні дослідження не проводилися.
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)



Єрмошина Олена Дмитрівна
(П. І. Б.)