

## 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>АМПОМАЙ</b> Pomalidomide капсули по 1 мг, або 2 мг, або 3 мг, або 4 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>генеричний лікарський засіб</b>
2) проведені дослідження	так    √ ні    якщо ні, обґрунтувати <b>генеричний лікарський засіб</b> <i>(для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань)</i>
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	Дослідження підгострої токсичності при пероральному введенні трьох рівнів доз Помалідоміду проводили на мишах (лінії Swiss Albino) і щурах (лінії Wistar) протягом 28 днів поспіль.
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	<p>Результати вивчення підгострої токсичності (28 днів поспіль) на мишах (Swiss Albino) при пероральному введенні трьох доз помалідоміду (0,52; 2,6 і 5,2 мг/кг маси тіла) не виявили будь-яких побічних/токсичних ефектів, пов'язаних з застосуванням в експериментальних умовах.</p> <p>Результати вивчення підгострої токсичності (28 днів поспіль) на щурах (Wistar) при пероральному введенні трьох доз помалідоміду (0,36; 1,8 і 3,6 мг/кг маси тіла) не виявили будь-яких побічних/токсичних ефектів, пов'язаних з застосуванням в експериментальних умовах.</p>

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)



Саїлеш Раджendra Прасад  
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

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**  
(дослідження, проведене в умовах натщесерце)

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	<b>АМПОМАЙ</b> Помалідомід/Pomalidomide капсули по 1 мг, або 2 мг, або 3 мг, або 4 мг
2. Заявник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	Так. Дослідження біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на реєстрацію генеричного лікарського засобу
5. Повна назва клінічного дослідження, кодовий номер випробування	Рандомізоване, відкрите, збалансоване, з двома схемами лікування, з двома періодами, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної Помалідоміду капсули по 4 мг, виробництва компанії Hetero Labs Limited, Індія та препарату POMALYST® (помалідомід) капсули по 4 мг, виробництва компанії Celgene Corporation, Самміт, Нью-Джерсі 07901 за участю 42 здорових дорослих чоловіків натщесерце. Проект №: 044-16-US.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза – I (Дослідження біоеквівалентності)
7. Період клінічного випробування	Період дослідження: дванадцять (12) днів Дата включення першого суб'єкта: 14 грудня 2016 р. Дата візиту останнього суб'єкта: 25 грудня 2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія

9. Кількість суб'єктів	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Кількість запланованих, рандомізованих суб'єктів протягом періоду 01: 42</li> <li>- Кількість суб'єктів, що отримали дозу препарату, протягом періоду 01: 41</li> <li>- Кількість суб'єктів, що отримали дозу препарату, протягом періоду 02: 40</li> <li>- Суб'єкти, що припинили лікування/були виключені: 02</li> <li>- Кількість суб'єктів, що закінчили обидва періоди: 40</li> <li>- Кількість суб'єктів, включених до аналізу: 41</li> <li>- Кількість суб'єктів, включених до фармакокінетичного та статистичного аналізу: 40</li> </ul>
10. Первинна та вторинна ціль клінічного випробування	<p><u>Первинна мета:</u> Визначити пероральну біоеквівалентність препарату Помалідомід капсули по 4 мг, виробництва компанії Hetero Labs Limited, Індія та препарату POMALYST® (помалідомід) капсули по 4 мг, виробництва компанії Celgene Corporation, Самміт, Нью-Джерсі 07901 у 42 здорових дорослих чоловіків натщесерце.</p> <p><u>Вторинна мета:</u> Контролювати клінічний стан, побічні ефекти, результати лабораторних досліджень та оцінити відносну безпеку та переносимість препаратів помалідоміду.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, збалансоване, з двома схемами лікування, з двома періодами, двома послідовностями, перехресне, дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози за участю здорових дорослих чоловіків натщесерце.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Чоловіки віком від 18 до 45 років включно.</li> <li>- З індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> включно при масі тіла <math>\geq</math> 45 кг.</li> <li>- Нормальні життєві показники (артеріальний тиск, частота пульсу, частота дихання та температура тіла).</li> <li>- Нормальний медичний та хірургічний анамнез, затверджений лікарем або головним дослідником до початку дослідження.</li> </ul>
13. Досліджувані лікарський засіб, спосіб введення, сила дії	<p>Помалідомід, капсули по 4 мг виробництва компанії Hetero Labs Limited, Індія.</p> <p>Спосіб застосування: перорально, запиваючи 240<math>\pm</math>5 мл води у кожний період у положенні сидячи.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, сила дії	<p>POMALYST® (помалідомід) капсули по 4 мг, виробництва компанії «Celgene Corporation», Самміт, Нью-Джерсі 07901.</p> <p>Спосіб застосування: перорально, запиваючи 240<math>\pm</math>5 мл води у кожний період у положенні сидячи.</p>
15. Супутня терапія	Перед початком дослідження супутня терапія не потребувалася; однак суб'єктів попросили не використовувати будь-які ліки, що відпускаються за рецептом або без рецепта (ОТС) протягом 14 днів до початку дослідження та протягом усього дослідження. Перед початком дослідження провели опитування всіх суб'єктів щодо прийому будь-яких рецептурних або безрецептурних препаратів.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні фармакокінетичні параметри: <math>C_{max}</math> (нг/мл), <math>AUC_{0-t}</math> (нг.год/мл), <math>AUC_{0-\infty}</math> (нг.год/мл).</p> <p>Вторинні фармакокінетичні фармакологічні параметри: <math>T_{max}</math> (год), <math>K_{el}</math> (л/год), <math>t_{1/2}</math> (год).</p>
17. Критерії	Оцінка безпеки перед дослідженням, проведена для скринінгу

оцінки безпеки	<p>добровольців, яка включала електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях, рентген грудної клітки, попереднє гематологічне дослідження, біохімічний аналіз крові, аналіз сечі та серологічне дослідження. Було проведено клінічне обстеження, яке включає загальний та системний медичний огляд.</p> <p>Під час реєстрації кожного періоду дослідження виконували тест на вміст алкоголю у диханні та аналіз сечі на наркотики, щоб виявити учасників, які нещодавно зловживали психоактивними речовинами. Було проведено клінічне обстеження, яке включає загальний та системний медичний огляд. Під час реєстрації в період n відбирали 3 мл крові для оцінки наступних параметрів: абсолютна кількість нейтрофілів (ANC), гемоглобін (Hb), аланінтрансаміназа (ALT) та аспартатамінотрансфераза (AST).</p> <p>Моніторинг побічних явищ, періодичне медичне обстеження, життєво важливих показників через регулярні, заздалегідь визначені, проміжки часу.</p>																								
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> <li>Програмне забезпечення: SAS<sup>®</sup>, версії 9.4 методом PROC GLM.</li> <li>Параметри описової статистики (N, середнє, мінімальне, максимальне значення, стандартне відхилення, стандартна похибка, медіана, КВ%, середнє геометричне та коефіцієнт варіації) розраховували для всіх РК параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math> для помалідоміду.</li> <li>Дисперсійний аналіз, два односторонні t-критерії, аналіз співвідношень, випробування потужності та 90% довірчих інтервалів для Ln-трансформованих параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math> для помалідоміду.</li> <li>На підставі статистичних результатів 90% довірчих інтервалів для різниці середніх Ln-трансформованих параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math> для препарату Помалідомід, були зроблені висновки стосовно біоеквівалентності досліджуваного препарату до препарату порівняння натщесерце.</li> </ul> <p>Діапазон прийнятності для біоеквівалентності становить <math>\geq 80,00\%</math> та <math>\leq 125,00\%</math> для 90% довірчих інтервалів для різниці середніх Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math> для Помалідоміду.</p>																								
19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Було заплановано включити в дослідження та включено сорок два (42) суб'єкти та сорок один (41) суб'єкт отримали дозу препарату у періоді 01 на початку дослідження.</p> <p>В таблиці далі представлені демографічні показники суб'єктів, включених в дослідження.</p> <p><u>Демографічні показники:</u></p> <table border="1" data-bbox="526 1630 1476 2045"> <thead> <tr> <th colspan="3">Загальна кількість суб'єктів, включених в дослідження: 42</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2"><b>Раса</b></td> <td>Азіати</td> <td>42 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="5"><b>Вікові групи</b></td> <td>18 0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>18 -40</td> <td>038 (90.48%)</td> </tr> <tr> <td>41-64</td> <td>04 (09.52%)</td> </tr> <tr> <td>65-75</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>&gt;75</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><b>Стать</b></td> <td>Чоловіки</td> <td>42 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Загальна кількість суб'єктів, включених в дослідження: 42			<b>Раса</b>	Азіати	42 (100%)	Інші	0	<b>Вікові групи</b>	18 0	0	18 -40	038 (90.48%)	41-64	04 (09.52%)	65-75	0	>75	0	<b>Стать</b>	Чоловіки	42 (100%)	Жінки	0
Загальна кількість суб'єктів, включених в дослідження: 42																									
<b>Раса</b>	Азіати	42 (100%)																							
	Інші	0																							
<b>Вікові групи</b>	18 0	0																							
	18 -40	038 (90.48%)																							
	41-64	04 (09.52%)																							
	65-75	0																							
	>75	0																							
<b>Стать</b>	Чоловіки	42 (100%)																							
	Жінки	0																							

	<table border="1"> <tr> <td><b>Статус курця</b></td> <td>Курці Некурці</td> <td>0 42 (100%)</td> </tr> <tr> <td><b>Вживання алкоголю</b></td> <td>Вживають Не вживають</td> <td>0 42 (100%)</td> </tr> </table>	<b>Статус курця</b>	Курці Некурці	0 42 (100%)	<b>Вживання алкоголю</b>	Вживають Не вживають	0 42 (100%)																																																																										
<b>Статус курця</b>	Курці Некурці	0 42 (100%)																																																																															
<b>Вживання алкоголю</b>	Вживають Не вживають	0 42 (100%)																																																																															
20. Результати ефективності	<p><u>Фармакокінетичні результати:</u> Середні (<math>\pm</math>СВ) фармакокінетичні параметри помалідоміду (N=41)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ФК параметри (одиниці)</th> <th colspan="2">Помалідомід (Середнє + СВ)</th> </tr> <tr> <th>T (Досліджуваний препарат)</th> <th>R (Препарат порівняння)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td>85,291<math>\pm</math>16,307</td> <td>76,969<math>\pm</math> 14,838</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (нг.год/мл)</td> <td>769,810<math>\pm</math>216,158</td> <td>720,310<math>\pm</math>187,225</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-\infty}</math> (нг.год/мл)</td> <td>792,641<math>\pm</math>218,845</td> <td>741,572<math>\pm</math>189,740</td> </tr> <tr> <td><math>K_{el}</math> (л/год)</td> <td>0,1 03<math>\pm</math>0,023</td> <td>0,096<math>\pm</math>0,0 19</td> </tr> <tr> <td><math>t_{1/2}</math> (год)</td> <td>7,054<math>\pm</math>1,451</td> <td>7,453<math>\pm</math>1,339</td> </tr> <tr> <td>*<math>T_{max}</math> (год)</td> <td>2,250 (0,500 - 4,500)</td> <td>2,125(1,000 - 4,500)</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}</math></td> <td>0,970<math>\pm</math>0,015</td> <td>0,970<math>\pm</math>0,017</td> </tr> </tbody> </table> <p><math>T_{max}</math> представлено медіанним значенням (мін-макс). Результати Ln-трансформованих ФК параметрів препарату Помалідомід є такими: Ln- трансформовані ФК параметри препарату Помалідомід (N = 41)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ФК</th> <th colspan="2">Середнє геометричне</th> <th rowspan="2">Спів-відношення T/R</th> <th rowspan="2">Нижня межа 90% ДІ</th> <th rowspan="2">Верхня межа 90% ДІ</th> <th rowspan="2">Потужність</th> <th rowspan="2">ISCV</th> <th rowspan="2">БЕ</th> </tr> <tr> <th>R</th> <th>T</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math></td> <td>75.645</td> <td>83.789</td> <td>110.77 %</td> <td>105.20 %</td> <td>116.63%</td> <td>100.00%</td> <td>13.75%</td> <td>ТАК</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math></td> <td>695.46 2</td> <td>740.13 8</td> <td>106.42 %</td> <td>101.94 %</td> <td>111.11%</td> <td>100.00%</td> <td>11.46%</td> <td>ТАК</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-\infty}</math></td> <td>716.95 9</td> <td>763.28 5</td> <td>106.46 %</td> <td>102.11 %</td> <td>111.00%</td> <td>100.00%</td> <td>11.10%</td> <td>ТАК</td> </tr> </tbody> </table> <p>90% довірчі інтервали для Ln-трансформованих <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math> Помалідоміду знаходяться в межах критеріїв біоеквівалентності. Значення p для ФК параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><math>C_{max}</math></th> <th><math>AUC_{0-t}</math></th> <th><math>AUC_{0-\infty}</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Послідовність</b></td> <td>0.0674</td> <td>0.4627</td> <td>0.4707</td> </tr> <tr> <td><b>Період</b></td> <td>0.6884</td> <td>0.7442</td> <td>0.9141</td> </tr> <tr> <td><b>Лікування</b></td> <td>0.0019</td> <td>0.0195</td> <td>0.0157</td> </tr> </tbody> </table>	ФК параметри (одиниці)	Помалідомід (Середнє + СВ)		T (Досліджуваний препарат)	R (Препарат порівняння)	$C_{max}$ (нг/мл)	85,291 $\pm$ 16,307	76,969 $\pm$ 14,838	$AUC_{0-t}$ (нг.год/мл)	769,810 $\pm$ 216,158	720,310 $\pm$ 187,225	$AUC_{0-\infty}$ (нг.год/мл)	792,641 $\pm$ 218,845	741,572 $\pm$ 189,740	$K_{el}$ (л/год)	0,1 03 $\pm$ 0,023	0,096 $\pm$ 0,0 19	$t_{1/2}$ (год)	7,054 $\pm$ 1,451	7,453 $\pm$ 1,339	* $T_{max}$ (год)	2,250 (0,500 - 4,500)	2,125(1,000 - 4,500)	$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	0,970 $\pm$ 0,015	0,970 $\pm$ 0,017	ФК	Середнє геометричне		Спів-відношення T/R	Нижня межа 90% ДІ	Верхня межа 90% ДІ	Потужність	ISCV	БЕ	R	T	$C_{max}$	75.645	83.789	110.77 %	105.20 %	116.63%	100.00%	13.75%	ТАК	$AUC_{0-t}$	695.46 2	740.13 8	106.42 %	101.94 %	111.11%	100.00%	11.46%	ТАК	$AUC_{0-\infty}$	716.95 9	763.28 5	106.46 %	102.11 %	111.00%	100.00%	11.10%	ТАК		$C_{max}$	$AUC_{0-t}$	$AUC_{0-\infty}$	<b>Послідовність</b>	0.0674	0.4627	0.4707	<b>Період</b>	0.6884	0.7442	0.9141	<b>Лікування</b>	0.0019	0.0195	0.0157
ФК параметри (одиниці)	Помалідомід (Середнє + СВ)																																																																																
	T (Досліджуваний препарат)	R (Препарат порівняння)																																																																															
$C_{max}$ (нг/мл)	85,291 $\pm$ 16,307	76,969 $\pm$ 14,838																																																																															
$AUC_{0-t}$ (нг.год/мл)	769,810 $\pm$ 216,158	720,310 $\pm$ 187,225																																																																															
$AUC_{0-\infty}$ (нг.год/мл)	792,641 $\pm$ 218,845	741,572 $\pm$ 189,740																																																																															
$K_{el}$ (л/год)	0,1 03 $\pm$ 0,023	0,096 $\pm$ 0,0 19																																																																															
$t_{1/2}$ (год)	7,054 $\pm$ 1,451	7,453 $\pm$ 1,339																																																																															
* $T_{max}$ (год)	2,250 (0,500 - 4,500)	2,125(1,000 - 4,500)																																																																															
$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	0,970 $\pm$ 0,015	0,970 $\pm$ 0,017																																																																															
ФК	Середнє геометричне		Спів-відношення T/R	Нижня межа 90% ДІ	Верхня межа 90% ДІ	Потужність	ISCV	БЕ																																																																									
	R	T																																																																															
$C_{max}$	75.645	83.789	110.77 %	105.20 %	116.63%	100.00%	13.75%	ТАК																																																																									
$AUC_{0-t}$	695.46 2	740.13 8	106.42 %	101.94 %	111.11%	100.00%	11.46%	ТАК																																																																									
$AUC_{0-\infty}$	716.95 9	763.28 5	106.46 %	102.11 %	111.00%	100.00%	11.10%	ТАК																																																																									
	$C_{max}$	$AUC_{0-t}$	$AUC_{0-\infty}$																																																																														
<b>Послідовність</b>	0.0674	0.4627	0.4707																																																																														
<b>Період</b>	0.6884	0.7442	0.9141																																																																														
<b>Лікування</b>	0.0019	0.0195	0.0157																																																																														
21. Результати безпеки	<p>Досліджуваний препарат Помалідомід капсули по 4 мг, виробництва компанії Hetero Labs Limited, Індія, переносився аналогічно препарату порівняння POMALYST® (помалідомід) капсули по 4 мг капсули, виробництва компанії Celgene Corporation, Самміт, NJ 07901 у 42 здорових дорослих чоловіків в умовах натщесерце згідно з графіком рандомізації. Під час дослідження у суб'єктів не було зареєстровано жодних побічних ефектів. Під час проведення цього дослідження не</p>																																																																																

	було жодних серйозних побічних явищ, летальних випадків.
22. Висновок (заклучення)	Досліджуваний препарат (Т) - Ампомай (помалідомід), виробництва компанії Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія у порівнянні з препаратом (R) - POMALYST® (помалідомід), капсули по 4 мг від компанії Celgene Corporation, Самміт, NJ07901, відповідає критеріям біоеквівалентності відносно швидкості та об'єму абсорбції препарату в умовах прийому натщесерце відповідно до критеріїв, визначених у протоколі.

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)



Саїлеш Раджендра Прасад  
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

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**  
(дослідження, проведене в умовах після прийому їжі)

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	<b>АМПОМАЙ</b> Помалідомід/Pomalidomide капсули по 1 мг, або 2 мг, або 3 мг, або 4 мг
2. Заявник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	Так. Дослідження біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на реєстрацію генеричного лікарського засобу
5. Повна назва клінічного дослідження, кодовий номер випробування	Рандомізоване, відкрите, збалансоване, з двома схемами лікування, з двома періодами, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної Помалідоміду капсули по 4 мг, виробництва компанії Hetero Labs Limited, Індія та препарату POMALYST® (помалідомід) капсули по 4 мг, виробництва компанії Celgene Corporation, Самміт, Нью-Джерсі 07901 за участю 42 здорових дорослих чоловіків після прийому їжі. Проект №: 074-16-US.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза – I (Дослідження біоеквівалентності)
7. Період клінічного випробування	Період дослідження: дванадцять (12) днів Дата включення першого суб'єкта: 06 грудня 2016 р. Дата візиту останнього суб'єкта: 17 грудня 2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія



9. Кількість суб'єктів	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Кількість запланованих, рандомізованих суб'єктів протягом періоду 01: 42</li> <li>- Кількість суб'єктів, що отримали дозу препарату, протягом періоду 01: 42</li> <li>- Кількість суб'єктів, що отримали дозу препарату, протягом періоду 02: 41</li> <li>- Суб'єкти, що припинили лікування/були виключені: 01</li> <li>- Кількість суб'єктів, що закінчили обидва періоди: 41</li> <li>- Кількість суб'єктів, включених до аналізу: 42</li> <li>- Кількість суб'єктів, включених до фармакокінетичного та статистичного аналізу: 41</li> </ul>
10. Первинна та вторинна ціль клінічного випробування	<p><u>Первинна мета:</u> Визначити пероральну біоеквівалентність препарату Помалідомід капсули по 4 мг, виробництва компанії Hetero Labs Limited, Індія та препарату POMALYST® (помалідомід) капсули по 4 мг, виробництва компанії Celgene Corporation, Самміт, Нью-Джерсі 07901 у 42 здорових дорослих чоловіків після прийому їжі.</p> <p><u>Вторинна мета:</u> Контролювати клінічний стан, побічні ефекти, результати лабораторних досліджень та оцінити відносну безпеку та переносимість препаратів помалідоміду.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, збалансоване, з двома схемами лікування, з двома періодами, двома послідовностями, перехресне, дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози за участю здорових дорослих чоловіків після прийому їжі.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Чоловіки віком від 18 до 45 років включно.</li> <li>- З індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> включно при масі тіла <math>\geq</math> 45 кг.</li> <li>- Нормальні життєві показники (артеріальний тиск, частота пульсу, частота дихання та температура тіла).</li> <li>- Нормальний медичний та хірургічний анамнез, затверджений лікарем або головним дослідником до початку дослідження.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб введення, сила дії	<p>Помалідомід, капсули по 4 мг виробництва компанії Hetero Labs Limited, Індія.</p> <p>Спосіб застосування: перорально, запиваючи 240<math>\pm</math>5 мл води у кожний період у положенні сидячи.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, сила дії	<p>POMALYST® (помалідомід) капсули по 4 мг, виробництва компанії «Celgene Corporation», Самміт, Нью-Джерсі 07901.</p> <p>Спосіб застосування: перорально, запиваючи 240<math>\pm</math>5 мл води у кожний період у положенні сидячи.</p>
15. Супутня терапія	Перед початком дослідження супутня терапія не потребувалася; однак суб'єктів попросили не використовувати будь-які ліки, що відпускаються за рецептом або без рецепта (ОТС) протягом 14 днів до початку дослідження та протягом усього дослідження. Перед початком дослідження провели опитування всіх суб'єктів щодо прийому будь-яких рецептурних або безрецептурних препаратів.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні фармакокінетичні параметри: C<sub>max</sub> (нг/мл), AUC<sub>0-t</sub> (нг.год/мл), AUC<sub>0-∞</sub> (нг.год/мл).</p> <p>Вторинні фармакокінетичні фармакологічні параметри: T<sub>max</sub> (год), K<sub>el</sub> (л/год), t<sub>1/2</sub> (год).</p>
17. Критерії	Оцінка безпеки перед дослідженням, проведена для скринінгу

оцінки безпеки	<p>добровольців, яка включала електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях, рентген грудної клітки, попереднє гематологічне дослідження, біохімічний аналіз крові, аналіз сечі та серологічне дослідження. Було проведено клінічне обстеження, яке включає загальний та системний медичний огляд.</p> <p>Під час реєстрації кожного періоду дослідження виконували тест на вміст алкоголю у диханні та аналіз сечі на наркотики, щоб виявити учасників, які нещодавно зловживали психоактивними речовинами. Було проведено клінічне обстеження, яке включає загальний та системний медичний огляд. Під час реєстрації в період n відбирали 3 мл крові для оцінки наступних параметрів: абсолютна кількість нейтрофілів (ANC), гемоглобін (Hb), аланінтрансаміназа (ALT) та аспартатамінотрансфераза (AST).</p> <p>Моніторинг побічних явищ, періодичне медичне обстеження, життєво важливих показників через регулярні, заздалегідь визначені, проміжки часу.</p>																								
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> <li>Програмне забезпечення: SAS<sup>®</sup>, версії 9.4 методом PROC GLM.</li> <li>Параметри описової статистики (N, середнє, мінімальне, максимальне значення, стандартне відхилення, стандартна похибка, медіана, KB%, середнє геометричне та коефіцієнт варіації) розраховували для всіх PK параметрів C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> та AUC<sub>0-∞</sub> для помалідоміду.</li> <li>Дисперсійний аналіз, два односторонні t-критерії, аналіз співвідношень, випробування потужності та 90% довірчих інтервалів для Ln-трансформованих параметрів C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> та AUC<sub>0-∞</sub> для помалідоміду.</li> <li>На підставі статистичних результатів 90% довірчих інтервалів для різниці середніх Ln-трансформованих параметрів C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> та AUC<sub>0-∞</sub> для препарату Помалідомід, були зроблені висновки стосовно біоеквівалентності досліджуваного препарату до препарату порівняння після прийому їжі.</li> </ul> <p>Діапазон прийнятності для біоеквівалентності становить <math>\geq 80,00\%</math> та <math>\leq 125,00\%</math> для 90% довірчих інтервалів для різниці середніх Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> та AUC<sub>0-∞</sub> для Помалідоміду.</p>																								
19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Було заплановано включити в дослідження та включено сорок два (42) суб'єкти та сорок два (42) суб'єкта отримали дозу препарату у періоді 01 на початку дослідження.</p> <p>В таблиці далі представлені демографічні показники суб'єктів, включених в дослідження.</p> <p><u>Демографічні показники:</u></p> <table border="1" data-bbox="523 1630 1492 2016"> <thead> <tr> <th colspan="3">Загальна кількість суб'єктів, включених в дослідження: 42</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Раса</td> <td>Азіати</td> <td>42 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Вікові групи</td> <td>18 0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>18 -40</td> <td>41 (97.66%)</td> </tr> <tr> <td>41-64</td> <td>01 (2.34%)</td> </tr> <tr> <td>65-75</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>&gt;75</td> <td>0f</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Стать</td> <td>Чоловіки</td> <td>42 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Загальна кількість суб'єктів, включених в дослідження: 42			Раса	Азіати	42 (100%)	Інші	0	Вікові групи	18 0	0	18 -40	41 (97.66%)	41-64	01 (2.34%)	65-75	0	>75	0f	Стать	Чоловіки	42 (100%)	Жінки	0
Загальна кількість суб'єктів, включених в дослідження: 42																									
Раса	Азіати	42 (100%)																							
	Інші	0																							
Вікові групи	18 0	0																							
	18 -40	41 (97.66%)																							
	41-64	01 (2.34%)																							
	65-75	0																							
	>75	0f																							
Стать	Чоловіки	42 (100%)																							
	Жінки	0																							

	<table border="1"> <tr> <td><b>Статус курця</b></td> <td>Курці Некурці</td> <td>0 42 (100%)</td> </tr> <tr> <td><b>Вживання алкоголю</b></td> <td>Вживають Не вживають</td> <td>0 42 (100%)</td> </tr> </table>	<b>Статус курця</b>	Курці Некурці	0 42 (100%)	<b>Вживання алкоголю</b>	Вживають Не вживають	0 42 (100%)																																																																										
<b>Статус курця</b>	Курці Некурці	0 42 (100%)																																																																															
<b>Вживання алкоголю</b>	Вживають Не вживають	0 42 (100%)																																																																															
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні результати: Середні (<math>\pm</math>СВ) фармакокінетичні параметри помалідоміду (N=41)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ФК параметри (одиниці)</th> <th colspan="2">Помалідомід (Середнє + СВ)</th> </tr> <tr> <th>Т (Досліджуваний препарат)</th> <th>Р (Препарат порівняння)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td>66.076 <math>\pm</math> 14.279</td> <td>60.292 <math>\pm</math> 10.545</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-t</sub> (нг.год/мл)</td> <td>648.605 <math>\pm</math> 193.867</td> <td>613.99 <math>\pm</math> 185.460</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-∞</sub> (нг.год/мл)</td> <td>668.235 <math>\pm</math> 198.843</td> <td>638.121 <math>\pm</math> 185.567</td> </tr> <tr> <td><math>K_{el}</math> (л/год)</td> <td>0.106 <math>\pm</math> 0.029</td> <td>0.098 <math>\pm</math> 0.020</td> </tr> <tr> <td><math>t_{1/2}</math> (год)</td> <td>6.904 <math>\pm</math> 1.518</td> <td>7.396 <math>\pm</math> 1.525</td> </tr> <tr> <td>*<math>T_{max}</math> (год)</td> <td>4.330 (1.000 to 8.000)</td> <td>4.330 (2.000 to 8.000)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-t</sub>/AUC<sub>0-∞</sub></td> <td>0.970 <math>\pm</math> 0.011</td> <td>0.960 <math>\pm</math> 0.023</td> </tr> </tbody> </table> <p><math>T_{max}</math> представлено медіанним значенням (мін-макс). Результати Ln-трансформованих ФК параметрів препарату Помалідомід є такими: Ln- трансформовані ФК параметри препарату Помалідомід (N = 41)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ФК</th> <th colspan="2">Середнє геометричне</th> <th rowspan="2">Спів-відношення T/R</th> <th rowspan="2">Нижня межа 90% ДІ</th> <th rowspan="2">Верхня межа 90% ДІ</th> <th rowspan="2">Потужність</th> <th rowspan="2">ISCV</th> <th rowspan="2">БЕ</th> </tr> <tr> <th>Р</th> <th>Т</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math></td> <td>59.498</td> <td>64.785</td> <td>108.89 %</td> <td>103.09 %</td> <td>115.01%</td> <td>100.00%</td> <td>14.78%</td> <td>ТАК</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-t</sub></td> <td>591.639</td> <td>623.882</td> <td>105.45 %</td> <td>100.94 %</td> <td>110.16%</td> <td>100.00%</td> <td>11.79%</td> <td>ТАК</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-∞</sub></td> <td>16.615</td> <td>642.968</td> <td>104.27 %</td> <td>99.91%</td> <td>108.83%</td> <td>100.00%</td> <td>11.53%</td> <td>ТАК</td> </tr> </tbody> </table> <p>90% довірчі інтервали для Ln-трансформованих <math>C_{max}</math>, AUC<sub>0-t</sub> та AUC<sub>0-∞</sub> Помалідоміду знаходяться в межах критеріїв біоеквівалентності. Значення p для ФК параметрів <math>C_{max}</math>, AUC<sub>0-t</sub> та AUC<sub>0-∞</sub></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><math>C_{max}</math></th> <th>AUC<sub>0-t</sub></th> <th>AUC<sub>0-∞</sub></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Послідовність</td> <td>0.0017</td> <td>&lt;0001</td> <td>0.0001</td> </tr> <tr> <td>Період</td> <td>0.1663</td> <td>0.0465</td> <td>0.0329</td> </tr> <tr> <td>Лікування</td> <td>0.0124</td> <td>0.0476</td> <td>0.1074</td> </tr> </tbody> </table>	ФК параметри (одиниці)	Помалідомід (Середнє + СВ)		Т (Досліджуваний препарат)	Р (Препарат порівняння)	$C_{max}$ (нг/мл)	66.076 $\pm$ 14.279	60.292 $\pm$ 10.545	AUC <sub>0-t</sub> (нг.год/мл)	648.605 $\pm$ 193.867	613.99 $\pm$ 185.460	AUC <sub>0-∞</sub> (нг.год/мл)	668.235 $\pm$ 198.843	638.121 $\pm$ 185.567	$K_{el}$ (л/год)	0.106 $\pm$ 0.029	0.098 $\pm$ 0.020	$t_{1/2}$ (год)	6.904 $\pm$ 1.518	7.396 $\pm$ 1.525	* $T_{max}$ (год)	4.330 (1.000 to 8.000)	4.330 (2.000 to 8.000)	AUC <sub>0-t</sub> /AUC <sub>0-∞</sub>	0.970 $\pm$ 0.011	0.960 $\pm$ 0.023	ФК	Середнє геометричне		Спів-відношення T/R	Нижня межа 90% ДІ	Верхня межа 90% ДІ	Потужність	ISCV	БЕ	Р	Т	$C_{max}$	59.498	64.785	108.89 %	103.09 %	115.01%	100.00%	14.78%	ТАК	AUC <sub>0-t</sub>	591.639	623.882	105.45 %	100.94 %	110.16%	100.00%	11.79%	ТАК	AUC <sub>0-∞</sub>	16.615	642.968	104.27 %	99.91%	108.83%	100.00%	11.53%	ТАК		$C_{max}$	AUC <sub>0-t</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>	Послідовність	0.0017	<0001	0.0001	Період	0.1663	0.0465	0.0329	Лікування	0.0124	0.0476	0.1074
ФК параметри (одиниці)	Помалідомід (Середнє + СВ)																																																																																
	Т (Досліджуваний препарат)	Р (Препарат порівняння)																																																																															
$C_{max}$ (нг/мл)	66.076 $\pm$ 14.279	60.292 $\pm$ 10.545																																																																															
AUC <sub>0-t</sub> (нг.год/мл)	648.605 $\pm$ 193.867	613.99 $\pm$ 185.460																																																																															
AUC <sub>0-∞</sub> (нг.год/мл)	668.235 $\pm$ 198.843	638.121 $\pm$ 185.567																																																																															
$K_{el}$ (л/год)	0.106 $\pm$ 0.029	0.098 $\pm$ 0.020																																																																															
$t_{1/2}$ (год)	6.904 $\pm$ 1.518	7.396 $\pm$ 1.525																																																																															
* $T_{max}$ (год)	4.330 (1.000 to 8.000)	4.330 (2.000 to 8.000)																																																																															
AUC <sub>0-t</sub> /AUC <sub>0-∞</sub>	0.970 $\pm$ 0.011	0.960 $\pm$ 0.023																																																																															
ФК	Середнє геометричне		Спів-відношення T/R	Нижня межа 90% ДІ	Верхня межа 90% ДІ	Потужність	ISCV	БЕ																																																																									
	Р	Т																																																																															
$C_{max}$	59.498	64.785	108.89 %	103.09 %	115.01%	100.00%	14.78%	ТАК																																																																									
AUC <sub>0-t</sub>	591.639	623.882	105.45 %	100.94 %	110.16%	100.00%	11.79%	ТАК																																																																									
AUC <sub>0-∞</sub>	16.615	642.968	104.27 %	99.91%	108.83%	100.00%	11.53%	ТАК																																																																									
	$C_{max}$	AUC <sub>0-t</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>																																																																														
Послідовність	0.0017	<0001	0.0001																																																																														
Період	0.1663	0.0465	0.0329																																																																														
Лікування	0.0124	0.0476	0.1074																																																																														
21. Результати безпеки	<p>Досліджуваний препарат Помалідомід капсули по 4 мг, виробництва компанії Hetero Labs Limited, Індія, переносився аналогічно препарату порівняння POMALYST® (помалідомід) капсули по 4 мг капсули, виробництва компанії Celgene Corporation, Самміт, NJ 07901 у 42 здорових дорослих чоловіків в умовах після прийому їжі згідно з графіком рандомізації. Під час дослідження у суб'єктів не було зареєстровано жодних побічних ефектів. Під час проведення цього дослідження не було жодних серйозних побічних явищ, летальних</p>																																																																																

	випадків.
22. Висновок (заключення)	Досліджуваний препарат (Т) - Ампомай (помалідомід), виробництва компанії Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія у порівнянні з препаратом (R) - POMALYST® (помалідомід), капсули по 4 мг від компанії Celgene Corporation, Самміт, NJ07901, відповідає критеріям біоеквівалентності відносно швидкості та об'єму абсорбції препарату в умовах після прийому їжі відповідно до критеріїв, визначених у протоколі.

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)



(підпис)

Саїлеш Раджендра Прасад  
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}