

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):	ДЕЙЛПОРТ
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати Не застосовно, оскільки заява на державну реєстрацію подана за типом «генеричний лікарський засіб», для якого не вимагається проведення доклінічних досліджень відповідно до вимог розділу III 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 (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 №426 [зі змінами, чинна редакція] та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС.
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	-

б) 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)	<p>Kornovska Digitally signed by Kornovska Alla Alla Date: 2024.09.03 12:56:00 +03'00'</p> <p>(підпис) <u>Корновська А.В.</u> (П. І. Б.)</p>

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<i>ДЕЙЛІПОРТ, , капсули пролонгованої дії по 0,5 мг, або 1 мг, або 3 мг, або 5 мг</i>
2. Заявник	ТОВ «Сандоз Україна», Україна
3. Виробник	Лек Фармацевтична компанія д.д., Словенія; Новартіс Фармасьютікал Мануфактуринг ЛЛС, Словенія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Генеричний лікарський засіб</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	<i>Однодозове дослідження біоеквівалентності двох форм капсул пролонгованої дії з діючою речовиною такролімус, 5 мг в умовах споживання їжі Код дослідження: 2017-4274</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза I (біоеквівалентність)</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Початок дослідження (підписання інформованої згоди): 24 лютого 2018 р. Завершення дослідження (останній візит досліджуваного): 05 травня 2018 р. Дати лікування дозами: Період 1: 25 лютого 2018 р. Період 2: 11 березня 2018 р. Останній фармакокінетичний (ФК) аналіз крові: 17 березня 2018 року</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Канада</i>
9. Кількість досліджуваних	<i>Заплановані до включення та захищені до дослідження: 120 суб'єктів</i>

	<p>Завершили дослідження 118 осіб (Особа 039 та 055 припинили участь у дослідженні в періоді 1 через небезпечні явища (НЯ; грипозне захворювання та фарингіт, відповідно))</p> <p>Включено в аналіз безпеки та ПК: 120 суб'єктів</p> <p>Включено до статистичних аналізів: 118 суб'єктів (у суб'єктів, дослідження яких було припинено, не було накопичено достатньої кількості даних, для розрахунку параметрів <i>Stax</i> та <i>AUC</i> за обидва періоди дослідження, і тому ці суб'єкти не були включені до статистичного аналізу). (Суб'єкт 106 завершив обидва періоди дослідження, однак не мав вимірюваних концентрацій такролімусу в цільній крові для досліджуваного препарату під час періоду 2 дослідження; відповідно до протоколу, цей пацієнт був включений до статистичного аналізу).</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити порівняльну біодоступність такролімусу у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі в умовах споживання їжі
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, однодозове, рандомізоване, двоперіодне, з двома послідовностями лікування, перехресне дослідження
12. Основні критерії включення	У дослідженні брали участь добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років, які не палять, з індексом маси тіла індексом маси тіла (ІМТ) $\geq 18,5$ та $\leq 30,0$ кг/м ² , які були визнані здоровими на підставі даних анамнезу, 12 електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, лабораторних досліджень (біохімія, гематологія, імуногематологія [лише для жінок], серологія та аналіз сечі), фізикальне обстеження, анкетування на туберкульоз (ТБ) та <i>Quantiferon-TB Gold</i> (за необхідності), а також вимірювання життєво важливих показників (артеріальний тиск [АТ], частота пульсу [ЧП], частота дихання [ЧД] та температура). У добровольців не було позитивних тестів на котячий сечі та наркотичні речовини, якими вони зловживають.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Такролімус 5 мг тверді капсули пролонгованої дії</p> <p>Лот №: 31557979</p> <p>(Лек Фармасьютикалз д.д., Словенія)</p> <p>Доза: 5 мг</p> <p>Спосіб застосування: Перорально в умовах споживання їжі</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Адваграф® 5 мг тверді капсули пролонгованої дії (такролімус)</p> <p>Лот №: 5M3366B</p> <p>(Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди)</p> <p>Доза: 5 мг</p> <p>Спосіб застосування: Перорально в умовах споживання їжі</p>
15. Супутня терапія	<p>Суб'єкти, включені в це дослідження, не приймали супутніх ліків. Дослідник міг вимагати призначення супутньої медикаментозної або немедикаментозної терапії (НМТ) для суб'єктів.</p> <p>Якщо медикаментозна терапія (МТ) була необхідна під час дослідження, рішення про продовження або припинення участі суб'єкта в дослідженні приймалося дослідником/керівником клінічного випробування та спонсором.</p> <p>Персонал клініки також міг проводити НДТ, що не відхилялися від процедур, описаних у протоколі (напр, пакет з льодом, що дозволяє суб'єкту лежати).</p> <p>Усі надані процедури були задокументовані.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Набір фармакокінетичних даних: Набір даних ФК включав дані суб'єктів, для яких оцінка параметрів <i>Stax</i> та/або <i>AUC</i> параметрів була можлива

	<p>принаймні протягом одного періоду, і які відповідали всім вимогам протоколу або мали відхилення від протоколу, які не вплинули на оцінку параметрів ПК. Відповідно, суб'єкти 001-120 були включені до набору даних РК (загалом 120 суб'єктів).</p> <p>Набір даних ПК був підготовлений PMRI і підтверджений спонсором до проведення аналізу зразків. Дані від суб'єктів з цього набору даних були використані для аналізу РК.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Скринінг: Клінічні лабораторні тести на гематологію, біохімію, аналіз сечі, серологію, імуногематологію (лише для жінок) та Квантіферон-ТБ (за необхідності) проводилися під час скринінгу. Усі результати скринінгових клінічних лабораторних досліджень, включаючи результати повторних досліджень, були або в межах норми, або були визнані дослідником як такі, що не мають не клінічно значущого впливу (НЗК) для всіх суб'єктів до вступу в дослідження. Скринінгові тести на котинін в сечі та наркотичних речовин у сечі були проведені для суб'єктів цього дослідження, і всі результати були негативними.</p> <p>Реєстрація: Вступні тести на вміст котиніну в сечі, алкоголю в диханні, наркотичних речовин у сечі, а також ХГЛ у сечі та сироватці крові (тільки для жінок) були проведені, і всі результати були негативними або в межах норми.</p> <p>Кінець дослідження: Клінічні лабораторні аналізи на біохімію, гематологію та аналіз сечі були проведені в кінці дослідження або після припинення участі в дослідженні. Усі клінічні лабораторні аналізи після завершення дослідження результати, які виходили за межі нормального діапазону, оцінювалися дослідником як CS, NCS або вимагали повторного дослідження. Результати клінічних лабораторних аналізів були включені до цього звіту про дослідження тільки в тому випадку, якщо вони були доступні на момент випуску цього звіту.</p>
18. Статистичні методи	<p>Дисперсійний аналіз (ANOVA) (PROC GLM) проводили для такролімусу цільної крові, трансформованого в лог-трансформацію AUC_t, AUC_{inf} та C_{max}. На основі лог-трансформованих даних, співвідношення середніх геометричних значень для лікування та відповідних 90% довірчих інтервалів відповідні 90% довірчі інтервали (ДІ) для AUC_t, AUC_{inf} та C_{max}.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>У дослідженні брали участь некурці, чоловіки та жінки віком від 18 до 55 років.</p>
20. Результати ефективності	<p>90% ДІ відносного середнього значення C_{max} такролімусу в цільній крові для досліджуваного препарату до референтного препарату становив від 80,00 до 125,00%. 90% ДІ відносного середнього значення AUC_t та AUC_{inf} такролімусу у цільній крові для досліджуваного та референтного препаратів становили від 90,00 до 111,11%.</p> <p>ANOVA не виявив достовірної різниці в жодному з параметрів ПК для ефектів лікування, періоду та послідовності.</p>
21. Результати безпеки	<p>Введення досліджуваних препаратів загалом добре переносилося здоровими суб'єктами, які брали участь у цьому дослідженні. Загалом у дослідженні було 60 ПР, які вплинули на 36 суб'єктів (30,0% суб'єктів, які отримували дозу). Двадцять один (21) пацієнт (17,6%), які отримували лікування А, та 22</p>

	<p>пацієнти (18,5%), які отримували лікування Б, повідомили про виникнення ПР після введення відповідного лікування. З 60 ПР 32 події, що стосувалися 25 осіб (20,8%), підозрювалися як такі, що пов'язані з лікуванням. Шістнадцять (16) пов'язані з лікуванням, були зареєстровані після призначення лікування А, а 16 – після . Всі ПР були легкого ступеня тяжкості. Учасники 039 та 055 припинили участь у дослідженні через ПР (грипоподібне захворювання та фарингіт), обидва з яких не були пов'язані з лікуванням, які не були пов'язані з прийомом досліджуваних препаратів. Одне (1) ПР (грипоподібне захворювання) має невідомий статус вирішення невідомий, оскільки постраждалий суб'єкт був втрачений для подальшого спостереження. Всі інші ПР вирішилися до кінця дослідження. Під час проведення цього дослідження не повідомлялося про жодні серйозні побічні реакції (СПР). Жодне з них не мало значного впливу на безпеку суб'єктів або на достовірність результатів дослідження.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Досліджуваний препарат Такролімус, тверді капсули пролонгованої дії по 5 мг (Лек Фармасьютікалс д.д., Словенія), продемонстрував еквівалентну швидкість та ступінь абсорбції до референтного препарату, Адваграф® 5 мг тверді капсули пролонгованої дії (Такролімус) (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди), у здорових добровольців після одноразової пероральної дози, що приймалася в умовах споживання їжі. Загалом, досліджувані препарати добре переносилися здоровими добровольцями, які брали участь у цьому дослідженні.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>Kornovska Alla Digitally signed by Kornovska Alla Date: 2024.09.03 12:57:53 +03'00' (підпис) Корновська А.В. (П. І. Б.)</p>

ОКОВА. 11.04.2018

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)

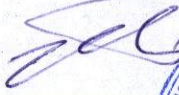

ЗВІТ

про клінічне випробування №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<i>ДЕЙЛІПОРТ, , капсули пролонгованої дії по 0,5 мг, або 1 мг, або 3 мг, або 5 мг</i>
2. Заявник	ТОВ «Сандоз Україна», Україна
3. Виробник	Лек Фармацевтична компанія д.д., Словенія; Новартіс Фармасьютікал Мануфактуринг ЛЛС, Словенія
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Генеричний лікарський засіб</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<i>Багатодозове дослідження біоеквівалентності двох препаратів такролімусу 5 мг у капсулах пролонгованої дії в умовах голодування Код дослідження: 2017-4275</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза I (біоеквівалентність)</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Початок дослідження (підписання інформованої згоди): 13 лютого 2018 року (група 1) 18 лютого 2018 року (група 2) Завершення дослідження (останній візит досліджуваного): 13 квітня 2018 р. Дати призначення лікування: Група 1 Період 1: 14 лютого 2018 р. (1-й день) - 23 лютого 2018 р. (10-й день) Період 2: 09 березня 2018 р. (1-й день) - 18 березня 2018 р. (10-й день) Група 2 Період 1: 19 лютого 2018 (1-й день) - 28 лютого 2018 (10-й день) Період 2: 14 березня 2018 р. (1-й день) - 23 березня 2018 р. (10-й день) Останній зразок крові на ПЛР:</i>

	19 березня 2018 року (група 1) 24 березня 2018 року (група 2)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Канада
9. Кількість досліджуваних	Заплановані до включення та зараховані до дослідження: 120 осіб (60 осіб у групі 1 та 60 осіб у групі 2) Завершили дослідження: 94 суб'єкти (44 суб'єкти в групі 1 та 50 суб'єктів в групі 2) Включено до набору даних з безпеки: 120 суб'єктів Включено до набору даних з ПК: 111 суб'єктів Включено до статистичного набору даних: 93 суб'єкти
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Це дослідження було розроблено для оцінки біоеквівалентності такролімусу у рівноважному стані у здорових чоловіків-суб'єктів чоловічої статі у здорових чоловіків натщесерце
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите, багатодозове, рандомізоване, двоперіодне, з двома методами лікування, двома послідовностями, перехресне дослідження
12. Основні критерії включення	У дослідженні брали участь некурячі чоловіки-добровольці віком від 18 до 55 років, з індексом масою тіла 18,5-30 кг/м ² (включно) та QTc ≤450 мс, які вважаються здоровим після збору анамнезу, 12-відведень електрокардіограми (ЕКГ), лабораторного обстеження (біохімія, гематологія, серологія та аналіз сечі). Учасники дослідження мали негативні результати аналізів на котинін у сечі, наркотичні речовини в сечі, та алкоголю в диханні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Такролімус 5 мг тверді капсули пролонгованої дії Номер лоту: 31574566 (Лек Фармасьютикалз д.д., Словенія) Доза: 5 мг x 10 днів (загальна доза 50 мг) Спосіб застосування: Перорально натщесерце
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Адваграф® тверді капсули пролонгованої дії по 5 мг (такролімус) Лот №: 5M3366B (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди) Доза: 5 мг x 10 днів (загальна доза 50 мг) Спосіб застосування: Перорально натщесерце
15. Супутня терапія	Суб'єкти, включені в це дослідження, не приймали супутніх ліків. Дослідник міг вимагати призначення супутньої медикаментозної або немедикаментозної терапії (НМТ) для суб'єктів. Якщо медикаментозна терапія (МТ) була необхідна під час дослідження, рішення про продовження або припинення участі суб'єкта в дослідженні приймалося дослідником або керівником клінічного випробування та спонсором.
16. Критерії оцінки ефективності	Суб'єкти, у яких вимірювання C _{max,ss} , C _{t,ss} і або AUC(0-t) _{ss} параметрів в 10 день було можливим принаймні за один період, і які дотримувалися протоколу в достатній мірі, щоб дозволити такий розрахунок, були включені до набору даних РК. Набір даних РК був підготовлений PMRI і підтверджений спонсором. Дані суб'єктів з цього набору даних були використані для аналізу РК

<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p><i>Скринінг: Всі клінічні лабораторні дослідження, проведені під час скринінгу (біохімія, гематологія, серологія та аналіз сечі) були в межах норми або були визнані дослідником дослідження як такі, що не мають клінічної значущості (НКС). Скринінгові тести на котинін у сечі та наркотичні речовини в сечі були негативними для всіх суб'єктів.</i></p> <p><i>Реєстрація: Тести на вміст алкоголю в диханні, котиніну в сечі та наркотичних речовин у сечі були проведені та були негативними для всіх учасників під час першого заїзду. Два (2) суб'єкти (1,7% суб'єктів, які отримували дозу) мали позитивні канабіноїди в сечі, а в одного (0,8%) - бензодіазепіни, канабіноїди, котинін та опіати в сечі, та опіати під час 2-го періоду реєстрації. Згодом ці учасники були виключені з дослідження. Всі інші учасники мали негативні результати на алкоголь у диханні, котинін у сечі та наркотичні речовини в сечі під час реєстрації. Суб'єкти пройшли безпечні клінічні лабораторні тести (загальний аналіз крові, печінкові проби, метаболічна панель [в т.ч. ниркова функція, глюкоза, кальцій, магній, натрій, хлорид і калій]) під час 2-го періоду реєстрації. Чотири (4) суб'єкти (3,3%) були виключені через загалом 8 лабораторних результатів, що виходили за межі норми (аланінаміотрансфераза підвищена, підвищений креатинін, знижена кількість еозинофілів, підвищені показники печінкових проб, знижена кількість лімфоцитів, знижена кількість моноцитів, підвищена кількість нейтрофілів та підвищена кількість лейкоцитів). Всі ПР були легкого ступеня тяжкості, пов'язані з лікуванням і пройшли.</i></p> <p><i>Кінець дослідження: лабораторні аналізи на біохімію, гематологію та аналіз сечі були проведені наприкінці дослідження або після його завершення.</i></p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><i>Було проаналізовано лог-трансформовані концентрації предози для 8, 9 та 10 днів та 95% одночасні довірчі інтервали (ДІ) для співвідношень контрастів Гельмерта (8-й день порівняно з 9-м і 10-м днями та 9-й день порівняно з 10-м днем) були розраховані для кожного методу лікування. Дисперсійний аналіз (ANOVA) (PROC GLM) проводився на лог-трансформованому такролімусі цільної крові AUC(80-t)_{ss}, C_{max,ss} та C_{t,ss}. На основі лог-трансформованих даних розраховували відношення геометричних середніх для методів лікування та відповідні 90% ДІ були розраховані для AUC (0-t)_{ss}, C_{max,ss}, та C_{t,ss}.</i></p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p><i>У дослідженні брали участь некуричі чоловіки-добровольці віком від 18 до 55 років.</i></p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><i>90% ДІ відносного середнього значення такролімусу в цільній крові C_{max,ss} та C_{t,ss} досліджуваного препарату до референтного препарату становили від 80,00% до 125,00%. 90% ДІ відносного середнього значення такролімусу в цільній крові AUC(0-t)_{ss} відносної середньої концентрації такролімусу в цільній крові порівняно з референтними препаратами становив від 90,00% до 111,11%.</i></p> <p><i>Статистично значна різниця ($\alpha=0,05$) визначалася між двома групами при аналізі C_{max,ss}, C_{t,ss} та AUC (0-t)_{ss} параметрів ($p < 0,0001$ для всіх параметрів). Клінічні процедури були під суворим контролем і були ідентичними між групою 1 і групою 2, тому цілком можливо, що спостережуваний груповий ефект пояснюється випадковістю. Крім того,</i></p>

	<p>ANOVA не виявив достовірної різниці в жодному з параметрів ФК для ефектів лікування між групами.</p> <p>ANOVA виявив значущий ефект послідовності (групи) при аналізі $St_{a,ss}$ ($p = 0,0002$), St_{ss} ($p < 0,0001$) та $AUC(0-t)_{ss}$ ($p < 0,0001$). Це дослідження було багатодозовим і включало лише здорових добровольців, досить тривалий період виведення, валідовану процедуру аналізу та такролімус як екзогенну речовину. Тому не виключено, що спостережуваний ефект послідовності не супроводжувався клінічно значущими. Значущий ефект лікування було виявлено за допомогою ANOVA для St_{ss} ($p < 0,0001$) та $AUC(0-t)_{ss}$ ($p = 0,0014$) параметрів. Незважаючи на статистичну значущість, приблизно 8% різниця в середньому показнику St_{ss} та 6% різниця в середньому показнику $AUC(0-t)_{ss}$ двох препаратів не має клінічної значущості, оскільки 90% ДІ співвідношення досліджуваного та референтного препаратів повністю знаходяться в межах діапазону біоеквівалентності</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загалом було виявлено 115 ПР, які вплинули на 47 осіб (39,2% від загальної кількості осіб, які отримували дозу). Тридцять два (32) учасники (29,1%) повідомили про загалом 59 ПР після введення досліджуваного продукту, а 25 осіб (23,1%) повідомили про загалом 56 ПР після прийому референтного продукту. З них 98 ПР, що виникли у 37 суб'єктів (30,8%) вважалися пов'язаними з лікуванням (підозра на зв'язок з досліджуваними препаратами). Усі ПР були легкого ступеня тяжкості. Найчастіше повідомлялося про такі пов'язані з лікуванням ПР, як запор (15 випадків у 10 осіб [8,3%]), затримка сечовипускання (15 випадків у 10 осіб [8,3%]), далі йшов головний біль (11 випадків у 9 осіб [7,5%]).</p> <p>Одинадцять (11) пацієнтів (9,2%) були виключені з дослідження через ПР, тоді як 2 пацієнти (1,7%) вийшли з дослідження через ПР. Три (3) випадки зниження кількості нейтрофілів залишаються невирішеними; всі інші ПР вирішилися до закінчення дослідження. Під час проведення дослідження не повідомлялося про жодні СПР.</p> <p>Незважаючи на кількість зареєстрованих у цьому дослідженні ПР, всі вони були легкого ступеня тяжкості, більшість з них минули, і жоден з них не мав значного впливу на безпеку учасників або на достовірність результатів дослідження</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Досліджуваний препарат Такролімус, тверді капсули пролонгованої дії по 5 мг (Лек Фармасьютікалс д.д., Словенія), продемонстрував еквівалентну швидкість та ступінь абсорбції у стаціонарному стані порівняно з референтним препаратом Адваграф®, тверді капсули пролонгованої дії по 5 мг (такролімус) (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди), у здорових добровольців чоловічої статі після багаторазового прийому натщесерце.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p></p> <p>(підпис) Циганенко В.П.</p> <p>(П. І. Б.)</p> 


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 №3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<i>ДЕЙЛІПОРТ, , капсули пролонгованої дії по 0,5 мг, або 1 мг, або 3 мг, або 5 мг</i>
2. Заявник	ТОВ «Сандоз Україна», Україна
3. Виробник	Лек Фармацевтична компанія д.д., Словенія; Новартіс Фармасьютікал Мануфактуринг ЛЛС, Словенія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Генеричний лікарський засіб</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<i>Однодозове дослідження біоеквівалентності двох форм такролімусу 5 мг у капсулах пролонгованої дії в умовах споживання їжі</i> <i>Код дослідження: 2019-4628</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза I (біоеквівалентність)</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Ініціювання дослідження (підписання інформованої згоди): 08 лютого 2019 року</i> <i>Завершення дослідження (останній візит досліджуваного): 15 березня 2019 р.</i> <i>Дати дозування лікування:</i> <i>Період 1: 09 лютого 2019 року</i> <i>Період 2: 23 лютого 2019 р.</i> <i>Останній фармакокінетичний (ФК) аналіз крові: 01 березня 2019 року</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Канада</i>
9. Кількість досліджуваних	<i>Заплановані до включення та зараховані до дослідження: 72 суб'єкти</i> <i>Завершили дослідження 68 суб'єктів</i>

	<p>Включено в аналіз безпеки та РК-аналіз: 72 суб'єкти</p> <p>Включено до статистичного аналізу: 68 суб'єктів</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основною метою цього дослідження була оцінка біоеквівалентності препаратів Такролімус 5 мг твердих капсул пролонгованої дії (Лек Фармасьютікалз д.д., Словенія) та препарату Адваграф®[®], тверді капсули пролонгованої дії по 5 мг (Такролімус) (Astellas Pharmaceuticals Europe B.V.) після одноразового прийому у здорових суб'єктів які отримували препарат в умовах споживання їжі. Вторинною метою цього дослідження була оцінка безпечності та переносимість досліджуваних препаратів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було відкрите, однодозове, рандомізоване, двоперіодне, з двома методами лікування, двома послідовностями, перехресне дослідження</p>
12. Основні критерії включення	<p>У дослідженні брали участь добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років, які не палять, з індексом маси тіла (ІМТ) $\geq 18,5$ та $\leq 30,0$ кг/м², які вважалися здоровими на підставі даних анамнезу, 12-відведень електрокардіограми (ЕКГ), лабораторних досліджень (біохімія, гематологія, імуногематологія [лише для жінок], серологія та аналіз сечі), фізикального обстеження, анкети на туберкульоз (ТБ) та QuantiFERON-TB Gold (за необхідності), а також вимірювання життєво важливих показників (артеріальний тиск [АТ], частота пульсу [ЧП], частота дихання [ЧД] та температури). Під час скринінгу у добровольців не було виявлено позитивних результатів на котинін у сечі та наркотичні речовини, що є предметом зловживання.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Такролімус 5 мг тверді капсули пролонгованої дії, Лот №: 31557979 (Лек Фармасьютікалз д.д., Словенія) Доза: 5 мг Спосіб застосування: Перорально в умовах споживання їжі</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Адваграф® 5 мг пролонгованої дії, тверді капсули (Такролімус) Лот №: 5M3430C (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди) Доза: 5 мг Спосіб застосування: Перорально в умовах годівлі</p>
15. Супутня терапія	<p>Суб'єкти, включені в це дослідження, не приймали супутніх ліків. Дослідник міг вимагати призначення супутньої медикаментозної або немедикаментозної терапії (НМТ) для суб'єктів.</p> <p>Якщо медикаментозна терапія (МТ) була необхідна під час дослідження, рішення про продовження або припинення участі суб'єкта в дослідженні приймав дослідник/керівник клінічного випробування, про що повідомлявся спонсор.</p> <p>Персонал клініки також міг проводити немедикаментозне лікування, яке не відхилялося від процедур, викладених у протоколі (наприклад, пакет з льодом, що дозволяє суб'єкту дослідження пакет з льодом, що дозволяє суб'єкту лежати). Всі надані методи лікування були задокументовані</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетичні дані: До набору даних з фармакокінетики були включені дані суб'єктів, для яких була можлива оцінка параметрів <i>Stax</i> та/або AUC принаймні за один період, і які відповідали всім вимогам протоколу, або мали відхилення від протоколу, які не вплинули на оцінку параметрів ФК.</p>

	<p>Відповідно, суб'єкти 01-72 були включені в набір даних ФК (загалом 72 суб'єкти).</p> <p>Набір даних ФК був підготовлений РМРІ і підтверджений спонсором до проведення аналізу зразків. Дані суб'єктів з цього набору даних були використані для аналізу ФК.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Скринінг: Усі клінічні лабораторні тести, проведені під час скринінгу (гематологія, біохімія, аналіз сечі, серологія, імуногематологія [лише для жінок] та QuantiFERON-TB [за необхідності]), були в межах норми або були визнані дослідником дослідження як такі, що не мають клінічної значущості (NCS). Скринінгові тести на котинін у сечі та наркотичні речовини в сечі були негативними для всіх суб'єктів.</p> <p>Реєстрація: Були проведені вхідні тести на котинін у сечі, алкоголь у диханні, наркотичні речовини в сечі, а також ХГЛ у сечі та сироватці крові (тільки для жінок).</p> <p>Кінець дослідження: Клінічні лабораторні аналізи на біохімію, гематологію та аналіз сечі проводилися в кінці дослідження або після припинення участі в дослідженні.</p>
18. Статистичні методи	<p>Дисперсійний аналіз (ANOVA) (PROC GLM) проводили на основі лог-трансформованих значень AUC_t, AUC_{inf} та Стах такролімусу в цільній крові. На основі лог-трансформованих даних розраховували відношення геометричних середніх для лікування та відповідні 90% довірчі інтервали (ДІ) для AUC_t, AUC_{inf} та Стах.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>У дослідженні брали участь некурці, чоловіки та жінки віком від 18 до 55 років.</p>
20. Результати ефективності	<p>90% ДІ відносного середнього значення Стах такролімусу в цільній крові для досліджуваного препарату до референтного препарату становив від 80,00 до 125,00%. 90% ДІ відносного середнього значення AUC_t та AUC_{inf} такролімусу в цільній крові для досліджуваного та референтних препаратів становили від 90,00 до 111,11%.</p> <p>ANOVA не виявив достовірної різниці в жодному з параметрів ФК для ефектів лікування, періоду та послідовності.</p>
21. Результати безпеки	<p>Прийом досліджуваних препаратів загалом добре переносився здоровими добровольцями, які брали участь у цьому дослідженні. Загалом було зареєстровано 18 побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням (ПРЛ), у 13 осіб (18,1% від загальної кількості осіб, які отримували лікування). Дев'ять (9) учасників (12,5%) повідомили про 12 ПРНП після прийому препарату А і 5 учасників (7,4%) повідомили про 6 ПРНП після введення препарату Б.</p> <p>З 18 випадків ПР, що трапилися під час проведення цього дослідження, 15 випадків ПР, про які повідомили 11 осіб (15,3%), були пов'язані з прийомом досліджуваного лікарського засобу. Найчастіше повідомлялося про такі пов'язані з лікуванням небажані явища: головний біль - 3 випадки у 3 учасників (4,2%).</p> <p>Одна (1) учасниця (1,4%) була виключена з дослідження через вагітність. Жоден учасник не припинив участь у дослідженні через ПР.</p>

	<p>Під час проведення цього дослідження не повідомлялося про жодні СПР. Жодна з ПР не мала значного впливу на безпеку суб'єктів або на достовірність результатів дослідження.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Досліджуваний препарат Такролімус, тверді капсули пролонгованої дії по 5 мг (Лек Фармасьютікалз д.д., Словенія), продемонстрував еквівалентну швидкість та ступінь абсорбції порівняно з референтним препаратом Адваграф®[®], тверді капсули пролонгованої дії по 5 мг (Такролімус) (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди), у здорових добровольців після одноразового перорального прийому в умовах споживання їжі. Загалом, досліджувані препарати добре переносилися здоровими добровольцями, які брали участь у цьому дослідженні.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<div style="text-align: center;">   </div> <p>(підпис) Циганенко В.П. (П. І. Б.)</p>


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 №4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<i>ДЕЙЛІПОРТ, , капсули пролонгованої дії по 0,5 мг, або 1 мг, або 3 мг, або 5 мг</i>
2. Заявник	ТОВ «Сандоз Україна», Україна
3. Виробник	Лек Фармацевтична компанія д.д., Словенія; Новартіс Фармасьютікал Мануфактуринг ЛЛС, Словенія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Генеричний лікарський засіб</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<i>Однодозове дослідження біоеквівалентності двох форм такролімусу 5 мг у капсулах пролонгованої дії в умовах голодування Код дослідження: 2017-4273</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза I (біоеквівалентність)</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Ініціювання дослідження (підписання інформованої згоди): 05 січня 2018 року Завершення дослідження (останній візит досліджуваного): 21 лютого 2018 р. Дати дозування лікування: Період 1: 06 січня 2018 року Період 2: 20 січня 2018 року Останній фармакокінетичний (ФК) аналіз крові: 25 січня 2018 року</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Канада</i>
9. Кількість досліджуваних	<i>Заплановані до включення та зараховані до дослідження: 120 суб'єктів Завершили дослідження 114 суб'єктів Включено в аналіз безпеки та ФК-аналіз: 120 суб'єктів</i>

	<i>Включено до статистичного аналізу: 113 суб'єктів</i>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<i>Для оцінки біоеквівалентності такролімусу 5 мг тверді капсули пролонгованої дії (Лек Фармасьютікалз д.д., Словенія) та Адваграф® 5 мг тверді капсули пролонгованої дії (такролімус) (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди) після одноразового прийому у здорових добровольців, які приймали препарат натще.</i>
11. Дизайн клінічного випробування	<i>Це було відкрите, однодозове, рандомізоване, двоперіодне, з двома режими лікування, двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності.</i>
12. Основні критерії включення	<i>У дослідженні брали участь добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років, які не палять, з індексом маси тіла (ІМТ) $\geq 18,5$ та $\leq 30,0$ кг/м², які були визнані здоровими на підставі даних анамнезу, 12-відведень електрокардіограми (ЕКГ), лабораторних досліджень (біохімія, гематологія, імуногематологія [лише для жінок], серологія та аналіз сечі), фізикального обстеження, опитувальника щодо туберкульозу (ТБ) та QuantiFERON-TB Gold (за необхідності), а також вимірювання життєво важливих показників (артеріальний тиск [АТ], частота пульсу [ЧП], частота дихання [ЧД] та температура). У добровольців не було позитивних тестів на котинін у сечі та наркотичні речовини, якими вони зловживають.</i>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<i>Такролімус 5 мг тверді капсули пролонгованої дії Лот №: 31557979 (Лек Фармасьютікалз д.д., Словенія) Доза: 5 мг Спосіб застосування: Перорально натщесерце</i>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<i>Адваграф® 5 мг тверді капсули пролонгованої дії (Такролімус) Лот №: 5M3366B (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди) Доза: 5 мг Спосіб застосування: Перорально натщесерце</i>
15. Супутня терапія	<i>Суб'єкти, включені в це дослідження, не приймали супутніх ліків. Дослідник міг вимагати призначення супутньої медикаментозної або немедикаментозної терапії (НМТ) для суб'єктів. Якщо медикаментозна терапія (МТ) була необхідна під час дослідження, рішення про продовження або припинення участі суб'єкта в дослідженні приймалося дослідником, керівником клінічного випробування та спонсором. Персонал клініки також міг проводити немедикаментозну терапію, яка не відхилялася від процедур, описаних у протоколі (наприклад, прикладання пакета з льодом, що дозволяло суб'єкту лежати). Усі надані процедури були задокументовані.</i>
16. Критерії оцінки ефективності	<i>Фармакокінетичні дані: До набору даних з фармакокінетики були включені дані суб'єктів, у яких можна було оцінити параметри Стax та/або AUC принаймні протягом одного періоду і які дотримувалися всіх вимог протоколу або мали відхилення від протоколу, що не вплинули на оцінку параметрів фармакокінетики. Відповідно, суб'єкти 001-120 були включені до набору даних ФК (загалом 120 суб'єктів).</i>
17. Критерії оцінки безпеки	<i>Скринінг: Під час скринінгу проводили клінічні лабораторні аналізи на гематологію, біохімію, аналіз сечі, серологію, імуногематологію (лише для жінок), а також аналіз на ТБ з використанням препарату Квантуферон (за</i>

	<p>необхідності). Усі результати скринінгових клінічних лабораторних аналізів, включаючи повторні, були або в межах норми, або були визнані дослідником не клінічно значущими (НЗК) для всіх суб'єктів до вступу в дослідження. Скринінгові тести на вміст котиніну в сечі та наркотичних речовин у сечі були проведені для суб'єктів цього дослідження, і всі результати були негативними.</p> <p>Регстрація: Були проведені тести на вміст котиніну в сечі, алкоголю в диханні, наркотичних речовин у сечі, а також ХГЛ у сечі та сироватці крові (тільки для жінок), і всі результати були негативними або в межах норми.</p> <p>Кінець дослідження: Клінічні лабораторні аналізи на біохімію, гематологію та аналіз сечі проводили наприкінці дослідження або після виходу суб'єкта з дослідження. Усі клінічні лабораторні аналізи після завершення дослідження результати, що виходили за межі нормального діапазону, оцінювалися дослідником як CS, NCS або вимагали повторного дослідження. Результати клінічних лабораторних аналізів були включені до цього звіту про дослідження тільки в тому випадку, якщо вони були доступні на момент публікації цього звіту.</p>
18. Статистичні методи	<p>Дисперсійний аналіз (ANOVA) (PROC GLM) проводили на основі лог-трансформованих значень AUC_t, AUC_{inf} та C_{max} такролімусу в цільній крові. На основі лог-трансформованих даних розраховували відношення геометричних середніх для лікування та відповідні 90% довірчі інтервали (ДІ) для AUC_t, AUC_{inf} та C_{max}.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>У дослідженні брали участь некуриці, чоловіки та жінки віком від 18 до 55 років.</p>
20. Результати ефективності	<p>90% ДІ відносного середнього значення C_{max} такролімусу в цільній крові для досліджуваного препарату до референтних препаратів становив від 80,00 до 125,00%. 90% ДІ відносних середніх значень AUC_t та AUC_{inf} такролімусу у цільній крові для досліджуваного та референтних препаратів становили від 90,00 до 111,11%.</p> <p>Значний ефект лікування був виявлений за допомогою ANOVA для параметрів AUC_t (p=0,0103) та AUC_{inf} (p=0,0109). Незважаючи на статистичну значущість, приблизно 6% різниця в середніх значеннях AUC_t і AUC_{inf} двох препаратів не має клінічного значення, оскільки 90% ДІ співвідношення досліджуваного і референтного препаратів повністю знаходяться в межах звуженого діапазону біоеквівалентності 90,00 і 111,11%.</p> <p>ANOVA не виявив достовірної різниці в жодному з параметрів ПК для ефектів періоду та послідовності.</p>
21. Результати безпеки	<p>Прийом досліджуваних препаратів загалом добре переносився здоровими суб'єктами, які брали участь у дослідженні. Загалом у дослідженні було виявлено 50 ПР, які вплинули на 28 осіб (23,3% суб'єктів, які отримували дозу). Чотирнадцять (14) (12,1%) осіб, які отримували лікування А, та 18 осіб (15,3%), які отримували лікування Б, повідомили про виникнення ПР під час відповідного лікування. З 50 ПР 32 випадки, що вплинули на 18 осіб (15,0%), були пов'язані з лікуванням. Вісімнадцять (18) ПР, пов'язаних з лікуванням, були зареєстровані після призначення лікування А, а 14 – після застосування лікування Б.</p>

	<p>Двоє (2) учасників були виключені з дослідження через ПР, обидва з яких не були пов'язані з досліджуваними препаратами.</p> <p>Два (2) ПР (зниження кількості лейкоцитів та нейтрофілів) мають невідомий статус вирішення, оскільки постраждали учасники були втрачені для подальшого спостереження. Всі інші ПР зникли до кінця дослідження.</p> <p>Під час проведення цього дослідження не повідомлялося про жодні СПР.</p> <p>Жодне з ПР не мало значного впливу на безпеку учасників або на достовірність результатів дослідження.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Досліджуваний препарат Такролімус, тверді капсули пролонгованої дії по 5 мг (Лек Фармасьютікалз д.д., Словенія), продемонстрував еквівалентну швидкість та ступінь абсорбції з референтним препаратом Адваграф®, тверді капсули пролонгованої дії по 5 мг (Такролімус) (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди), у здорових добровольців після одноразового перорального прийому натщесерце. Загалом, досліджувані препарати добре переносилися здоровими добровольцями, які брали участь у цьому дослідженні.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<div style="text-align: center;">  <p>для ДОКУМЕНТІВ</p> <p>Товариство з обмеженою відповідальністю «САНДОЗ УКРАЇНА»</p> <p>Ідентифікаційний код ЄДРПОУ 360588</p> <p>М. Київ, Україна</p> </div> <p>(підпис) Циганенко В.П. (П. І. Б.)</p>