

Annex 29  
to the Procedure for Conducting Expert  
Evaluation of Registration Materials  
Pertinent to Medicinal Products, which  
are Submitted for State Registration (Re-  
Registration) and Expert Evaluation of  
Materials about Introduction of Changes  
to the Registration Materials during the  
Validity Period of Registration Certificate  
(paragraph 4, part VI)

**Preclinical studies report**

1. Name of medicinal product (Marketing Authorization number, if any):	Asacol 1600 mg modified-release tablets
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Hybrid application
2) conducted studies	<p><input type="checkbox"/> yes   <input checked="" type="checkbox"/> no   if no, provide rationale</p> <p>For Asacol 1600 mg modified-release tablets no own non-clinical studies have been performed as aminosalicylates including mesalazine (5-ASA) are known for more than three decades and have been the first line of treatment for mild to moderate active ulcerative colitis (UC) and to prevent relapse of remitted UC.</p> <p>As a consequence there is a large pool of human safety experience with mesalazine.</p> <p>The proposed drug product formulation, known during development as TP05 is a novel colonic release tablet formulation, coated to optimise drug delivery to the colon to provide effective topical anti-inflammatory action. The innovative tablet coating consists of two functional layers. The outer layer comprises two triggers for dissolution of the coating. Namely a pH sensitive polymer, which dissolves at pH 7 in the terminal ileum, and finely dispersed polysaccharide particles digested by colonic bacterial enzymes. The next layer is designed to accelerate release of the active ingredient.</p> <p>The different pharmacodynamic and pharmacotherapeutic effects of mesalazine and the possible mechanisms underlying these effects have been extensively reviewed. Mesalazine has a very well-established clinical safety profile. Much of the known animal toxicology has been superseded by clinical safety data.</p> <p>The nonclinical data in support of the mesalazine formulation is provided in part from bibliographic sources. These include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Standard Medical text (Martindale 2015) (Sweetman and Blake 2005)</li> <li>Web-based resources, such as publications available from the US National Library of Medicine (NLM) PubMed® database and Toxline</li> <li>Peer-reviewed papers from established scientific journals, and</li> <li>Anecdotal medical reports from Medscape®.</li> </ul> <p>The applicant has conducted a literature search in December 2014 of the worldwide preclinical published literature for mesalazine to validate that this Module 2.4 represent a recent and comprehensive selection of the available literature. The primary focus of this search was on preclinical pharmacology, pharmacokinetics and toxicology. The additional terms</p> <p>teratogenicity, genotoxicity, carcinogenicity and reviews</p>

	<p>were included for completeness but were not the main focus given the dossier contains complete preclinical study reports related to teratogenicity, carcinogenicity and genotoxicity. The databases searched in December 2014 were:  Embase 1980 – December 17, 2014  Medline 1946 – December week 2, 2014  Medline Daily Update; Medline In-Process - 11 December 2014</p> <p>The significant pool of available bibliographic information provides a comprehensive basis for understanding of the overall safety profile of mesalazine, both in general and for the indications proposed.</p>
2. Pharmacology:	<p>Mesalazine is an anti-inflammatory drug structurally related to the salicylates and active in inflammatory bowel disease (IBD); it is considered to be the active moiety of sulfasalazine. Its mode of action is uncertain, but may be due, at least in part, to its ability to inhibit local prostaglandin and leukotriene synthesis in the gastrointestinal mucosa. Mesalazine is given by mouth or rectally in the treatment of acute attacks of mild to moderate UC or the maintenance of remission of UC or Crohn's disease. An oral dose of 400 mg of mesalazine is theoretically equivalent to 1 g of sulfasalazine (Sweetman and Blake 2005)</p>
1) primary pharmacodynamics	<p><b>Mode of action</b></p> <p>5- ASA is known to exert an anti-inflammatory effect; however, the mechanisms appear to be numerous and varied (MacDermott 2000). The effect of 5-ASA in attenuating pathophysiological changes in experimental colitis varies with the animal model chosen.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inhibition of the formation and/or release of mediators of inflammation: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Inhibition of interleukin-1 (IL-1) formation in monocytes. An <i>in vivo</i> study in male Wistar rats with induced chronic inflammation demonstrated a significant decrease in the production of IL-1<math>\beta</math> following topical administration of 100 mg 5-ASA/kg/day for 14 days (Song 2006)</li> <li>b. Inhibition of formation of TNF-<math>\alpha</math> from monocytes, with related follow-on effects on NF-<math>\kappa</math>B (see below) (MacDermott 2000)</li> <li>c. Inhibition of formation and/or release of platelet activating factor (PAF). In an <i>in vitro</i> study, the addition of 25, 50, or 100 <math>\mu</math>g 5-ASA/mL to colonic mucosal samples from patients with active UC resulted in a dose-dependent inhibition in PAF release (Rachmilewitz 1990)</li> <li>d. Inhibition of the release of inflammatory compounds from neutrophils, such as elastase (Adeyemi 1990)</li> <li>e. Capture of free radicals following incubation with 5-ASA and suppression of lipid oxidation (Nielsen 1993); (Goncalves 1998); (Joshi 2005).</li> </ol> </li> <li>2. Inhibition of cell-mediated immune processes and cell functions: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Inhibition of T cell proliferation. An <i>in vitro</i> study with peripheral blood mononuclear cells demonstrated a dose-dependent inhibition of T cell proliferation. The median effective 5-ASA dose (ED<sub>50</sub>) for the inhibition of T cell proliferation was reported to be 310</li> </ol> </li> </ol>

	<p><math>\mu\text{M}</math> (Stevens 1995)</p> <p>b. Inhibition of processed antigen presentation to T cells (MacDermott 2000)</p> <p>a. Inhibition of T cell and natural killer (NK) cell cytotoxic effector cell activities (MacDermott 2000)</p> <p>b. Inhibition of antibody production by B cells (which may lead to inhibition of IgG<sub>1</sub>-induced phagocytosis and cytotoxicity) (MacDermott 2000)</p> <p>c. Inhibition of macrophage and neutrophil (PMN) function, including impairment of chemotaxis and adhesion, and inhibition of certain stages of phagocytic and cytotoxic activities as measured in human PMNs (Molin and Stendahl 1979); (MacDermott 2000).</p> <p>3. Inhibition of lipoxygenase leading to an inhibition of LTB<sub>4</sub>, sulphiopeptide LTs, and HETEs:</p> <p>a. The median inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) of 5-ASA against soybean lipoxygenase was 170 <math>\mu\text{M}</math> in an <i>in vitro</i> study (Sircar 1983)</p> <p>b. Treatment of patients with UC twice daily with 5-ASA (1 g) showed a decrease in levels of the eicosanoids LTB<sub>4</sub>, PGE<sub>2</sub>, and TXB<sub>2</sub> (Casellas 1995)</p> <p>c. Treatment of patients with IBD (accompanied by an increased release of LTB<sub>4</sub>) with 5-ASA or prednisone showed a return to normal levels of LTB<sub>4</sub> in the rectal lumen (Lauritsen 1986); (Peskar 1987).</p> <p>Inhibition of the activation of NF-<math>\kappa</math>B by 5-ASA may lead to a decrease in the levels of various genes involved in inflammation, and thus many of the effects of 5-ASA may be explained by inhibition of NF-<math>\kappa</math>B activation (Egan 1999); (Bantel 2000); (MacDermott 2000) (Song 2006).</p> <p>5- ASA has been shown to inhibit NF-<math>\kappa</math>B activation <i>in vitro</i> and in rats:</p> <p>1. NF-<math>\kappa</math>B transcription was inhibited in intestinal epithelial cells (Caco-2) stimulated with IL-1 or phorbol myristate acetate following incubation with 5-ASA at concentrations of 2.5, 5.0, 10.0, 20.0, or 40.0 mM (Egan 1999)</p> <p>2. 5-ASA was reported to inhibit TNF-<math>\alpha</math>-stimulated nuclear translocation of NF-<math>\kappa</math>B and degradation of I<math>\kappa</math>B<math>\alpha</math>, resulting in overall inhibition of NF-<math>\kappa</math>B entry into the nucleus of the cell (MacDermott 2000)</p> <p>Topical administration of 100 mg 5-ASA/kg/day for 14 days resulted in a significant decrease in the expression of NF-<math>\kappa</math>B and a significant decrease in the production of IL-1<math>\beta</math> in male Wistar rats (Song 2006)</p>
2) secondary pharmacodynamics	<p>5-ASA has well-known antioxidant properties; <i>in vitro</i> studies in activated polymorphonuclear granulocytes (PMNs) have indicated a decrease in the formation of reactive oxygen species, whereas cell-free systems have demonstrated an increase in the capture of free radicals following incubation with 5-ASA and in suppression of lipid oxidation (Goncalves 1998, Joshi 2005, Nielsen 1993).</p> <p>5-ASA has been shown to activate peroxisome proliferator-activated receptor-<math>\gamma</math> (PPAR-<math>\gamma</math>) receptors (which counteract nuclear activation of intestinal inflammatory responses) and to inhibit cyclooxygenase 2 (COX2) activity and thus the release of thromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) and prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), which may contribute to its potential to decrease risk of CRC (MacDermott 2000, Schwab 2008).</p> <p>Additionally, data from patients with IBD suggest a</p>

3) safety pharmacology	protective effect of long-term 5-ASA administration on the development of colorectal cancer (Eaden 2000, Velayos 2005).
	<p>Information from safety pharmacology studies for 5-ASA (Tanaka 1994) suggest an increase in central nervous system (CNS) activity (slight increase in reactivity, touch response, pain response, and pinna reflex) in mice receiving the highest oral dose level of 1'000 mg 5- ASA/kg. Renal effects of increased urine volume and excretion of sodium, potassium, and chloride were reported in rats receiving 300 and 1'000 mg 5-ASA/kg. Intraduodenal administration of 5-ASA at the same dose levels had no effects on respiratory function. With relevance to this GI drug, studies in isolated rabbit ileum showed no effect of 5-ASA at test concentrations up to <math>1 \times 10^{-4}</math> M, while other studies in isolated guinea pig ileum at the same dose levels have shown no effects on acetylcholine-, histamine-, or barium chloride-induced contractions. The lack of effects on the GI system were also confirmed in mice and rats, where intestinal function (transport) and gastric emptying rate and gastric secretion, respectively, were not affected by 5-ASA.</p> <p>Analysis of suspected serious adverse reactions reported to the Committee on Safety of Medicines of the UK between 1991 – 1998 revealed a reporting frequency of 11.1 cases interstitial nephritis per one million mesalazine prescriptions (Ransford and Langman 2002). A large British epidemiologic study (Van Staa 2004) investigated the risk of renal disease associated with mesalazine use. Data from the United Kingdom General Practice Research Database were used to estimate the incidence of renal disease in adult patients with IBD or prescription for mesalazine and in patients without IBD. In a nested case-control analysis, each case of renal disease was matched to 5 controls. Among the 19,025 mesalazine users with IBD, 130 patients developed renal disease (incidence rate of 170 cases per 100'000 patient years). The incidence among patients with IBD but without mesalazine use was 250 cases per 100'000 patient years and among patients without IBD were 80 cases per 100'000 patient years. The authors concluded that users of mesalazine have an increased risk of renal disease that may be partly attributable to the underlying disease. Although renal disease is a recognized adverse effect of mesalazine, the incidence appears to be low and does not appear to be related to either the dose or type of mesalazine used.</p> <p>Several studies have been published (Habal and Wolman 1994); (D'Agata 1995); (Hanauer 1996); (Walker 1997); (Clemett and Markham 2000); (Mahmud 2002); (Loftus 2004) which on the whole confirm that the incidence of severe or serious side effects was very low, and that mesalazine was generally well tolerated by IBD patients in both, short and long term use.</p>
4) pharmacodynamic interactions	Pharmacodynamic drug interaction studies were not identified; however, clinical data have suggested a possible increase in the immunosuppressive effects of azathioprine or 6- mercaptopurine or thioguanine when co-administered with mesalazine (Dewit 2002, Hilton 2011, Lowry 2001). There is weak evidence that mesalazine might decrease the anticoagulant effect of warfarin (Hilton 2011, Marinella 1998)
3. Pharmacokinetic properties:	
1) analytical procedures and reports on their validation	No non-clinical analytical procedures and reports on their validation have been performed.

	Analytical procedures and validation reports are available in section 5.2.1.4 Reports on Bioanalytical and Analytical methods.
2) absorption	<p>Following oral administration of conventional formulations, mesalazine would be extensively absorbed from the upper gastrointestinal tract, with little of the drug reaching the colon. Oral preparations are therefore generally formulated to release the drug in the terminal ileum and colon, where it is thought to exert a mainly local action. The specific release characteristics differ somewhat between formulations and this, together with inter-individual variation, makes comparison of pharmacokinetic (PK) data between studies difficult. Some 20 to 50% of an oral dose is thought to be lost to absorption in healthy subjects, but absorption is lower in patients with active IBD (Sweetman and Blake 2005).</p> <p>The pharmacokinetics of mesalazine has been studied in Japanese male healthy volunteers. Plasma concentrations after single oral administration of Asacol 400 mg GR Tablets (Asacol and FIVASA are tradenames used by the applicant for its mesalazine formulations) (Ito 2009). (TP0506) studied the pharmacokinetic profile after single dose and at steady state after multiple doses of TP05 tablets in comparison to Mezavant™ 1200 mg gastro-resistant tablets (reference).</p>
3) distribution	<p>Human distribution data are not available.</p> <p>Intestinal absorption studies have shown that approximately 30 to 35% of the applied dose can be found in the mucosa and intestinal wall when 5-ASA is injected intraluminally into isolated perfused rat small intestine (Hartmann 1988). (Hirayama 2011) determined 5-ASA's distribution in the intestinal mucosa of Beagle dogs and found that it is effectively delivered to this tissue following oral administration of one Asacol 400 mg GR Tablet. These results indicated that Asacol GR Tablets released 5-ASA in a pH- dependent manner, resulting in efficient delivery to the large intestine. Furthermore, the authors also compared the mucosal 5-ASA concentrations with the IC<sub>50</sub> values for scavenging free radicals or suppressing LTB<sub>4</sub> production. The 5-ASA concentration in the large intestine was higher than IC<sub>50</sub> values necessary to suppress inflammatory processes.</p> <p>The absorbed drug is widely distributed in the body, with affinity for connective tissue and for synovial, peritoneal, and pleural fluid (Hanngren 1963).</p>
4) metabolism	<p>The absorbed portion of mesalazine is almost completely acetylated in the gut wall and in the liver to acetyl-5-aminosalicylic acid. The rate of acetylation, and hence the concentration of parent drug and metabolite in the systemic circulation; is independent of the acetylator status (Sweetman and Blake 2005).</p> <p>Different study groups identified significant concentrations of <i>N</i>-acetyl-5-ASA in the blood and/or urine of rats, monkeys, and in humans (Hwang 1988, Myers 1987, Shafii 1982).</p>
5) elimination	<p>The acetylated metabolite is excreted mainly in urine by tubular secretion, together with traces of the parent compound; a clearance of about 3 to 4 ml/minute per kg has been reported for the former. The elimination half-life of mesalazine is reported to be about 1 hour and it is 40 to 50%</p>

	<p>bound to plasma proteins; the acetylated metabolite has a half-life of up to 10 hours and is about 80% bound to plasma proteins. Only negligible quantities of mesalazine cross the placenta. Amounts distributed into breast milk are very small (Sweetman and Blake 2005).</p> <p>There is some evidence of a hepatic first-pass effect, although enterohepatic recirculation was minimal as levels of 5-ASA in the bile have been reported to be quite low in an <i>in vitro</i> study (isolated perfused rat small intestine and liver) (Hartmann 1988).</p> <p>An <i>in vivo</i> study with intraduodenal administration of 5-ASA (20 mg) in rats (Shafii 1982) showed that only 6% of 5-ASA underwent enterohepatic circulation after acetylation, presumably in the liver.</p> <p>This is fairly consistent with the case in humans, as relatively high levels of urine recovery have been reported 48 hours following IV administration of 5-ASA (78%) or oral administration of uncoated 5-ASA capsules (52%) (Hirayama 2011). In contrast, urine recovery of 5-ASA and its metabolite 48 hours after an oral dose of 2'400 mg of 5-ASA in Eudragit S-coated capsules in humans is lower (21%) (Myers 1987).</p>
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	<p>There is no evidence that concomitant use of other drug products interfere with the pharmacokinetics of mesalazine. clinical data have suggested a possible increase in the immunosuppressive effects of azathioprine or 6-mercaptopurine or thioguanine when co-administered with mesalazine (Lowry 2001); (Dewit 2002); (Hilton 2011). There is weak evidence that mesalazine might decrease the anticoagulant effect of warfarin (Marinella 1998); (Hilton 2011).</p>
7) other pharmacokinetic studies	No data provided
4. Toxicology:	
1) single-dose toxicity	<p>Single dose toxicity data is provided in the following studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilyard KG, Joseph EC, Metcalf R. Mesalazine: an overview of key preclinical studies</li> <li>- No Author. Pharmacokinetic evaluation of orally administered Asacol, Mesalamine and Sulfasalazine in beagle dogs.</li> <li>- Hwang KK, Mandagere AK, Dress DT, Lacz JP. Dose-Dependent Pharmacokinetics of 5- Aminosalicylic acid (5-ASA) in Cynomolgus Monkeys</li> </ul> <p>Table with all details is provided in the non-clinical overview.</p>
2) repeated-dose toxicity	<p>The following studies provide information about repeated - dose toxicity:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sutton M. Pilot (2 Week) Peroral Toxicopathologic Study of 5-ASA in Rabbits. (Accession No. 3842, Project No. 862.09.00/PB). Norwich (NY): Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc., Product Development. 1986.</li> <li>2. Sutton M. Pilot (2 Week) Peroral Toxicopathologic Study of 5-ASA in Rats. (Accession No. 3843, Project No. 862.09.00/PR). Norwich (NY): Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc., Product Development. 1986.</li> <li>3. Sutton M. Oncogenicity study (24-month) of 5-ASA in the diet of swiss mice. 1996.</li> <li>4. Sutton M. Two Years Carcinogenicity study of 5-ASA in the diet of sprague dawley rats. 1996.</li> </ol>


	<p>An overview table is presented in the non-clinical overview.</p> <p>The only notable finding was the development of mucoid conjunctivitis in dogs at the higher doses. Keratoconjunctivitis sicca (KCS), a similar syndrome, has been reported to occur in dogs chronically treated with sulphonamides, sulfasalazine, sulfadiazine and 5-ASA. This lesion appears to be species-specific since no such cases of KCS have been reported in patients using sulfasalazine. The dog seems not a predictive model for humans for this effect. Allowing that the mucoid conjunctivitis is likely to be a species-specific effect, the oral NOAEL for all other effects from daily 5-ASA dosing for 12 months in dogs was considered to be 2'000 mg/dog/day in both studies (equivalent to 175 to 200 mg/kg/day) (Barrett 1988, detailed table available in the non-clinical overview).</p>
<p>3) genotoxicity: <i>in vitro</i></p>	<p>5-ASA showed no mutagenic potential in 2 bacterial reverse mutation assays in <i>Salmonella typhimurium</i> and in <i>Escherichia coli</i> strains at test concentrations up to 1'000 µg/plate in one study (Voogd 1980) and up to 5'000 µg/plate in the second study (Nagasawa 1994).</p> <p>There was no evidence of potential for 5-ASA to cause chromosomal aberrations in assays conducted in Chinese Hamster ovary (CHO) cells at test concentrations of up to 280 µg/ml for 12 hours (Witt 1992). Similarly, there were no structural or numerical chromosome aberrations when 5-ASA was tested at concentrations of up to 1'600 µg/ml for 24 or 48 hours in Chinese Hamster lung fibroblast cells (Nagasawa 1994).</p> <p>Other <i>in vitro</i> assays showed that 5-ASA was not mutagenic in an assay in <i>Klebsiella pneumoniae</i> (Voogd 1980). 5-ASA did not cause sister chromatid exchanges (SCEs) under test conditions of up to 16 µg/ml for 72 hours (Mackay 1989) or 280 µg/ml for approximately 26 hours (Witt 1992). An <i>in vitro</i> micronucleus assay in human lymphocytes was also negative at test concentrations of up to 16 µg/ml for 72 hours (Mackay 1989).</p>
<p><i>in vivo</i> (including additional toxicokinetics assessment)</p>	<p>Two bone marrow micronucleus assays were conducted in mice. In one, 5-ASA was administered intraperitoneally daily for 3 days at doses up to 150 mg/kg (Witt 1992). Treatment with 5-ASA did not result in a statistically significant increase in the number of micronucleated polychromatic erythrocytes (MNPCEs) per 1'000 polychromatic erythrocytes. In the other assay, mice were administered intraperitoneal doses of up to 500 mg/kg, and 5-ASA was again found not to cause an increase in micronuclei in MNPCEs (Nagasawa 1994).</p>
<p>4) carcinogenicity: long-term studies</p>	<p>The potential for 5-ASA to induce tumour formation was examined in 2 GLP-compliant long-term dietary studies in Swiss mice and Sprague-Dawley rats. There was no evidence of a tumourigenic response in mice or rats, when tested at maximum tolerated dose (MTD) levels of 5-ASA. Mice were administered 5-ASA in the diet at dose levels of 0, 200, 1'000, or 2'000 mg/kg/day in the 2-year GLP carcinogenicity study (Sutton 1996). There was no evidence of tumourigenicity of 5-ASA; an apparent trend in the incidence of histocytic sarcoma in the spleen of female mice did not reach statistical significance for this tumour type, being of low spontaneous incidence (thus requiring a statistical significance level of <math>p &lt; 0.025</math>) and was considered</p>

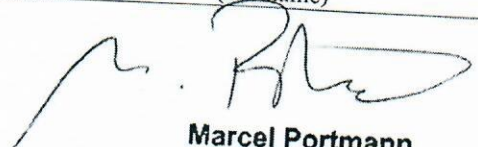
	<p>the result of random biological variation. The main finding in this study was the exacerbation of naturally-occurring urological disease in the mice, which presented as an increased incidence of urinary bladder distension/dilation and renal pelvic dilation.</p> <p>The highest dose tested in mice (2'000 mg/kg/day or approximately 6'000 mg/m<sup>2</sup>), is at least 2-times the recommended maximum human daily dose (4'800 mg or 2'963 mg/m<sup>2</sup> based on the assumption of an average adult body surface area of 1.62 m<sup>2</sup> for a 60 kg person). While the AUC data for mice were not reported, the systemic exposure in mice is expected to have been several multiples of exposure for humans at a maximum daily dose of 4'800 mg 5-ASA/day. Moreover, consideration needs to be given to the reduced systemic absorption of mesalazine released from TP05 tablets compared to the level of systemic absorption of plain 5-ASA. Comparisons to paediatric doses would show a higher safety margin (around 4- times), given that daily maximum doses are lower than that in adults.</p> <p>In the GLP carcinogenicity study in rats, 5-ASA was administered <i>via</i> the diet at a daily dose of 0 (control), 60, 120, 360, or 480 mg/kg/day for 2 years (Sutton 1996). There was no evidence of carcinogenicity of 5-ASA in the rat study; incidences of histocytic sarcoma/fibrous histiocytoma in males were considered to represent random biological variation. Toxicities in rats were either in the GI tract (ulcerative and inflammatory lesions at the highest dose level) or in the kidney [renal papilla findings of urothelial hyperplasia considered to be a reparative response to 5-ASA-induced injury, and oedema in high-dose males and females, and inflammation (secondary to injury) and necrosis in high-dose males only].</p> <p>The high dose tested in the rat carcinogenicity study (480 mg/kg/day or approximately 2'880 mg/m<sup>2</sup>) is thus similar to the maximum recommended adult dose of 80 mg 5-ASA/kg/day (4'800 mg, or 2'963 mg/m<sup>2</sup>), and approximately twice the adult maintenance dose of 1'481 mg/m<sup>2</sup>. While this multiple of the human dose is low, a difference in exposure levels is likely to be more relevant, given the properties of TP05 tablets compared to 5-ASA: the systemic exposure in high-dose rats (AUC of 168 µg/ml*hr) was approximately 14 times the human systemic exposure at a daily maintenance dose of 2'400 mg 5-ASA/day (based on a reported AUC<sub>0-12h</sub> in humans of approximately 12 µg/ml*hr following 7 daily doses of 2'400 mg/day).</p>
short-term studies or mid-term studies	No data provided
additional studies	No data provided
5) reproductive and developmental toxicity:	<p>In the general reproduction study, rat were administered oral gavage doses of 5-ASA at dose levels of up to 480 mg/kg/day (Norwich Eaton Pharmaceuticals 1989). Mortalities in the high dose groups were associated with gastric ulcers, gastric haemorrhage, and/or dark erosions in the hind stomach of some animals at 360 and 480 mg/kg/day. Treatment with 5-ASA had no effect on fertility, gestation, viability or lactation indices, litter size, pup weight, or pup survival; there also were no effects on the number of viable fetuses or resorptions in dams necropsied on Gestation Day (GD) 13. There were no 5-ASA-related foetal external or internal anomalies noted at doses of up to 480 mg/kg/day. The NOAEL for maternal toxicity was considered to be 240 mg/kg/day and the NOAEL for foetal toxicity was considered</p>

<p>effect on fertility and early embryonic development</p>	<p>to be 480 mg/kg/day in rats.</p> <p>In the embryo-foetal developmental toxicology study in rats, animals were dosed orally at up to 480 mg/kg/day on GD 6 to GD 15 (Margitich 1987). Mortalities at the high dose level were associated with a number of clinical signs, decreased mean body weight and food consumption, and incidences of multiple stomach lesions in 1 animal. There were no statistically significant differences in the total number of implantation sites, corpora lutea, pre- or post-implantation losses, foetal viability indices, and foetal sex distribution in rats. Mean foetal body weights were statistically significantly reduced (<math>p &lt; 0.05</math>) in the 480 mg/kg/day group, which was a dose level that caused maternal toxicity; as such, the decrease in foetal body weights was not considered to represent a direct toxicity of 5-ASA. In the rabbit embryofoetal developmental toxicity study, the same oral dose levels as those used in the rat study caused no evidence of maternal toxicity (Margitich 1987). There were no significant differences in the mean number of corpora lutea, foetal body weights, foetal viability indexes, resorptions, total implantations, pre- or post-implantation loss, or foetal sex distribution in rabbits. In both studies, treatment with 5-ASA did not alter the incidence of skeletal malformations or variations in rats and rabbits. The NOAEL for maternal toxicity in this study was considered to be 240 mg/kg/day in the embryofoetal study in rats. The NOAEL for embryo-foetal development (teratogenicity) was considered to be 480 mg/kg/day in rats, while the NOAEL for both maternal toxicity and for embryo-foetal development was considered to be 480 mg/kg/day in rabbits.</p>
<p>embryotoxicity</p>	<p>Please see section above.</p>
<p>prenatal and postnatal toxicity</p>	<p>In a peri-/post-natal study in rats, 5-ASA was administered by oral gavage at doses up to 480 mg/kg/day on GD 14 through post-partum Day 21 (No Author 1989). Mortalities occurred at the dose levels of 360 and 480 mg/kg/day and were associated with GI injuries, dosing accidents, and a number of undermined causes of death. Reduced body weight gains also were observed at the high dose. 5-ASA treatment had no effect on late foetal development, parturition, lactation, or neonatal viability. Pup weights at 240, 360 and 480 mg/kg/day were statistically significantly lower at birth and at lactation day (LD) 4 (when compared with the controls), however without a dose relationship. At LD 21, pup weights in the 480 mg/kg/day dose group were slightly (4%) but statistically significantly (<math>p &lt; 0.05</math>) lower than control pups; this finding can be considered biologically insignificant based on the magnitude of the difference. It was concluded that there were no effects on overall pup growth rate at any dose level. There were no 5-ASA-related external or internal anomalies observed in any pup examined. The NOAEL for maternal toxicity was determined to be 240 mg/kg/day. The NOAEL for offspring development was considered to be 120 mg/kg/day based on the transient and minor effects on body weight, which may reflect maternal toxicity.</p> <p>Lack of congenital defects has been stated by (Ota, 1994) as referenced in Shepard's Catalogue of Teratogenic Agents (Shepard 2010).</p>
<p>studies in which the drug is administered in the offspring (juvenile animals) and/or late effect is assessed</p>	<p>No data provided</p>
<p>6) local tolerance</p>	<p>I. Gastrointestinal reactions</p>

	<p>Observations of GI-related findings had been noted for 5-ASA in rats. GI findings were noted following dosing with 5-ASA in the single and repeat-dose toxicity, carcinogenicity, and reproductive toxicity studies in rats. The changes typically consisted of necrosis, ulceration, and inflammation and were observed at doses of 360 mg/kg/day or higher. Following a single dose of 6'000 mg 5-ASA to dogs (in enteric coated tablet form), there was evidence of gastric haemorrhagic foci in 1 animal (equivalent to 577 mg/kg), but none in the other animal in the dose group also receiving the same dose (equivalent to 750 mg/kg). There were no findings of local (GI) irritation in 12 month studies in dogs at doses up to approximately 175 to 200 mg/kg/day (5 tablets, or 2'000 mg per day).</p> <p>2. Reactions affecting the proximal gut</p> <p>In female Beagle dogs dosed orally (twice daily) with either a suspension of 5-ASA (80 mg/kg/day) or saline for 15 consecutive days, there were no gross lesions and no microscopic findings attributed to 5-ASA in the oesophagus, proximal stomach, antrum, or duodenum (Leddin 1993), thus indicating that 5-ASA at this dose level was not associated with erosions or ulcerations in the proximal gut</p>
7) additional toxicity studies:	
antigenicity (antibody production)	<p>Mesalazine, a drug for the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease, was examined for antigenicity on guinea pigs, mice and rats. In the active systemic anaphylaxis test, guinea pigs were treated with 50 or 250 mg/kg of mesalazine alone or with 50mg/kg of mesalazine incorporated in Freund's complete adjuvant, however no anaphylactic reaction occurred. In the passive cutaneous anaphylaxis test, no anti-mesalazine antibody was detected in guinea pigs sensitized with 50 or 250 mg/kg of mesalazine alone or with 50 mg/kg of mesalazine incorporated in Freund's complete adjuvant, nor in mice sensitized with 50 or 250 mg/kg mesalazine alone or with 100 µg/head of mesalazine incorporated in aluminium hydroxide gel. In conclusion, mesalazine has no antigenicity under the conditions of the present study (Wada H., 1994).</p>
immunotoxicity	<p>5-ASA was tested for antigenicity in an active systemic anaphylaxis test in guinea pigs, and in passive cutaneous anaphylaxis tests in guinea pigs (using serum from -sensitized guinea pigs) and rats (using serum from sensitized mice of two different strains) (Wada 1994). Sensitisation occurred using the oral route (a total of 15 doses of 50 or 250 mg/kg in guinea pigs and mice), the subcutaneous route (50 mg 5-ASA/kg with Freund's complete adjuvant in guinea pigs), or the intraperitoneal route (100 µg 5-ASA/animal with aluminium hydroxide). Challenge (<i>i.e.</i>, anaphylaxis) was induced using serum from animals (guinea pigs or rats) that had been dosed 1-hour previously with 1'000 mg 5-ASA/kg. In guinea pigs and mice that were sensitized, there were no antibody titres. In the passive and active anaphylaxis tests there were no positive responses with 5-ASA overall. Thus, this study demonstrated that 5-ASA administered using a variety of routes does not elicit an immunogenic response.</p>
mechanistic study	No data provided
drug dependence	No data provided
toxicity of metabolites	<p>The major metabolite of 5-ASA, <i>N</i>-acetyl-5-ASA, did not result in a statistically significant increase in the frequency of SCEs or micronuclei in human lymphocytes at test concentrations up to 8 µg/ml (Mackay 1989).</p>
toxicity of impurities	The specification of mesalazine (SH grade) sourced from

	<p>Cambrex is in compliance with the Ph. Eur. mesalazine monograph [04/2013:1699, corrected 8.0]. As not all the impurities mentioned in this monograph are related to the route of synthesis used by this manufacturer, some of the impurities listed in the respective Ph. Eur. monograph are omitted. In line with section 3.2.S.3.2, Table 9 is listing the known impurities and their limits relevant for the drug substance manufacturer Cambrex. This specification is suitable to control the quality of the drug substance (SH grade) as confirmed by the CEP 2004-093 granted by the European Directive for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM). The 0.05% limit for any other impurity is below the qualification threshold stipulated by ICH M7</p> <p>The specification of mesalazine sourced from PharmaZell is in compliance with the Ph. Eur. mesalazine monograph [04/2013:1699, corrected 8.0]. As not all the impurities mentioned in this monograph are related to the route of synthesis used by this manufacturer, some of the impurities listed in the respective Ph. Eur. monograph are omitted. In line with section 3.2.S.3.2, Table 10 is listing the known impurities and their limits relevant for the drug substance manufacturer PharmaZell. The specification is suitable to control the quality of the drug substance (SH grade) as confirmed by the CEP 2003-203 granted by EDQM. The 0.05% limit for any other impurity is below the qualification threshold stipulated by ICH M7</p>
other	<p>The potential for salicylates to induce nephrotoxicity is well documented, including the occurrence of renal papillary necrosis following repeated oral administration of 5-ASA to Sprague-Dawley rats. Further studies have been carried out to evaluate the nephrotoxic potential of 5-ASA.</p> <p>In one study, female hooded rats (n = 60) were administered 5-ASA as a single IV injection at 0 (saline), 214, 429, or 873 mg/kg (Calder 1972). Administration of 5-ASA was associated with necrosis of the proximal convoluted tubules (13 animals) and of the renal papilla (23 out of 60 animals); while the dose levels associated with these toxicities were not identified in the published report, it was noted that the severity of damage was not consistently dose related. Papillary damage was still apparent in animals sacrificed following the 2-week observation period. It should be noted that the dose route utilized in this study does not represent the intended clinical route (<i>i.e.</i>, oral). Evidence from the published scientific literature indicate that IBD patients on 5-ASA treatment have an increased risk of renal disease, however, the incidence is low and not dose-dependent; patients using mesalazine or sulfasalazine had comparable risks of renal events (Van Staa 2004).</p> <p>The nephrotoxicity of 5-ASA was also investigated in Fischer 344, Lister-Hooded and Sprague-Dawley rats following IP injection of 600 mg 5-ASA/kg (Lundberg 1995). Of these strains, Sprague-Dawley males were the most susceptible to induction of nephrotoxicity. It was suggested by the authors that low plasma levels of 5-ASA may be of importance to avoid nephrotoxicity in UC patients.</p> <p><b>Ocular Toxicity Studies</b></p> <p>In the one-year oral toxicity study in dogs, ophthalmoscopic examination confirmed the presence of mucoid conjunctivitis in 1 male and 1 female dog (at 108 mg 5-ASA/kg/day) and in 1 female (at 180 mg 5-ASA/kg/day) that was considered related to treatment. KCS is an inflammatory eye condition, relatively common in dogs with an incidence of 3.4% (Barnett and Joseph 1987). In a specific study undertaken to</p>

	<p>study the potential for KCS to develop in dogs dosed with 5-ASA, Beagle dogs were orally dosed at levels of up to 100 mg/kg/day for 52 weeks (Barnett and Joseph 1987). KCS was first diagnosed at study week 22 and subsequently progressed both in incidence and severity. At the end of the study, 1 male and 3 females at 100 mg/kg/day, 1 female at 60 mg/kg/day, and 3 females at 40 mg/kg/day, were diagnosed with KCS, with no evidence of a dose relationship. There have been no reports of 5-ASA causing ocular lesions of this type in humans. It is probable that the dog is not a predictive model for humans with regard to KCS induction by 5-ASA.</p>
5. Conclusions on non-clinical study	<p>A multitude of pharmacologic effects contribute to the anti-inflammatory effect of 5-ASA. Absorption of 5-ASA from TP05 tablets is delayed and possibly incomplete, thus ensuring that 5-ASA reaches its therapeutic target site in the intestines and can exert its effects topically, as desired. 5-ASA is metabolized to <i>N</i>-acetyl-5-ASA and is excreted largely in the urine. Safety pharmacology investigations have demonstrated no specific risk to patients at the dose levels used. An acceptable therapeutic index has been established by adequately designed toxicological studies. Its continuous use for more than three decades until February 2015 generated a cumulative patient drug exposure of &gt; 2.5 million years using the WHO defined daily dose of 1.5 g mesalazine. This together with the good clinical tolerability (see Module 2.7.4) and efficacy (see Module 2.7.3) supports the use of TP05 tablets in UC patients according to the proposed prescribing information.</p>
Applicant (Marketing Authorization Holder)	<p> _____ (signature) Barbara Lange (full name)</p>


  
**Marcel Portmann**  
Head of Finance

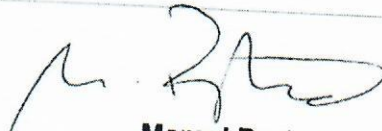
to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State Registration (Re-Registration) and Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to the Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (paragraph 4, part VI)

### Clinical Study Report No - Pilot Study 8

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Mesalazine, TP05, Asacol 1600 mg
2. Applicant	Tillotts Pharma AG Baslerstrasse 15 4310 Rheinfelden Switzerland
3. Manufacturer	Tillotts Pharma AG
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Mesalazine
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	Observation of tablets in the stool after oral administration of 3 tablets of TP05 once daily, open label, two centres
6. Clinical trial phase	Pilot study, TP05 was developed as a line extension of the approved 400 mg and 800 mg tablets
7. Clinical trial time frame	from 27 February 2013 through 03 June 2013
8. Countries where the clinical trial was conducted	Switzerland and Czech Republic
9. Number of subjects	planned: 16 actual: 12
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	The objective of this pilot study was to assess whether ingestion of 3 tablets TP05 (of two different prototypes of coatings), given once daily (days 1 to 3) results in excretion of un-dissolved or partly dissolved tablets in the stool.
11. Clinical trial design	This is an open label two centre pilot study with 12 patients with mildly active ulcerative colitis (UC).
12. Key inclusion criteria	1. Male or non-pregnant, non-lactating females, between 18 and 55 years old Females of child bearing potential must have a negative serum pregnancy test prior to the intake of study drug, and must use a hormonal (oral, implantable or injectable) or a double barrier method of birth control throughout the study. Females unable to bear children must have documentation of such in the source records (i.e., tubal ligation, hysterectomy, or post-menopausal [defined as a minimum of one year

	<p>since the last menstrual period)).</p> <p>2. UC patients with occasional streaks of blood in the stool during the past week</p> <p>3. UC patients with a stool frequency of 1-2/day &gt; normal</p> <p>4. UC patients whose activity of disease is considered mild by his/her treating gastroenterologist</p> <p>5. Ability of patient to participate fully in all aspects of this clinical trial</p> <p>6. Written informed consent must be obtained and documented</p>																								
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Study treatment consisted of 1600 mg mesalazine tablets (TP05 F or TP05 G). The study drug was orally administered as three tablets on three consecutive days, approximately one hour before breakfast (total dose = 9 tablets or 14.4 g mesalazine).																								
14. Comparator, dose, method of administration, strength	N/A																								
15. Concomitant therapy	N/A																								
16. Efficacy endpoints	Number of tablets appearing in the stools.																								
17. Safety endpoints	Four to seven (4-7) days before taking TP05 tablets a blood sample (2 tubes) and a urine sample were taken for analysis to exclude major abnormalities (see laboratory abnormalities under exclusion criteria) indicative of underlying and hitherto undiscovered illness. Blood (2 tubes) and urine samples were taken for safety reasons 2 weeks after intake of the last dose of study drug.																								
18. Statistical methods	N/A																								
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Formulation F</th> <th>Formulation G</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Age</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mean</td> <td>43</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>Minimum</td> <td>19</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Maximum</td> <td>53</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td><b>Gender</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>4</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>5</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>		Formulation F	Formulation G	<b>Age</b>			Mean	43	28	Minimum	19	21	Maximum	53	31	<b>Gender</b>			Male	4	2	Female	5	1
	Formulation F	Formulation G																							
<b>Age</b>																									
Mean	43	28																							
Minimum	19	21																							
Maximum	53	31																							
<b>Gender</b>																									
Male	4	2																							
Female	5	1																							
20. Efficacy outcomes	A total of 72 tablets of Formulation F were swallowed by 8 subjects and 27 tablets of Formulation G were swallowed by 3 subjects during three consecutive days. The results of 8 subjects, Formulation F and 3 subjects, Formulation G were evaluable. One subject was lost to follow-up (806F). Of the 99 Tablets swallowed in total 0 appeared whole in the stools.																								
21. Safety outcomes	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Formulation F</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>G</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Any adverse events</td> <td>11</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Severe adverse events</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Mild to moderated events</td> <td>10</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Serious adverse events</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Adverse events leading to drug interruption</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Deaths</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Serious adverse events: patient 804F: Kidney stone, mild, patients received Pethidin HCL and Novalgin and</p>		Formulation F		<b>G</b>			Any adverse events	11	1	Severe adverse events	0	0	Mild to moderated events	10	1	Serious adverse events	1	0	Adverse events leading to drug interruption	0	0	Deaths	0	0
	Formulation F																								
<b>G</b>																									
Any adverse events	11	1																							
Severe adverse events	0	0																							
Mild to moderated events	10	1																							
Serious adverse events	1	0																							
Adverse events leading to drug interruption	0	0																							
Deaths	0	0																							

22. Conclusion (findings)	recovered. The event was not related to study treatment. One of the 11 subjects (one was lost to follow-up) experienced a serious adverse event and 7 subjects experienced 11 adverse events. All adverse events were mild to moderate in severity and occurred on one day each. All subjects recovered fully. The study was open-label without any comparator drug. Zero whole tablets were excreted by the evaluable study population which took 99 tablets altogether (72 Formulation F, 27 Formulation G) during three days.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	 _____ (signature) Barbara Lange (full name)


  
**Marcel Portmann**  
Head of Finance

to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State Registration (Re-Registration) and Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to the Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (paragraph 4, part VI)

### Clinical Study Report No TP0502

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Mesalazine, TP05, Asacol 1600 mg
2. Applicant	Tillotts Pharma AG Baslerstrasse 15 4310 Rheinfelden Switzerland
3. Manufacturer	Tillotts Pharma AG
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Mesalazine
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	<p>TP0502: An open-label, single-site pharmaco-scintigraphic Phase I - Study in healthy subjects and patients with active ulcerative colitis with radio-labelled TP05 to evaluate the gastro-intestinal transit and release profiles of two different formulations.</p> <p>Amendment 1: Evaluate the <i>in vivo</i> release characteristics of one [1] coating formulation of a TP05-tablet in the GI tract compared with the two [2] formulations in the main study</p>
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Clinical trial time frame	02 Oct 2012 to 27 January 2013
8. Countries where the clinical trial was conducted	1 study centre in Basel, Switzerland.
9. Number of subjects	<p>18 planned (17 enrolled) in the original study of testing 2 formulations. An amendment to the protocol enrolled an additional 9 patients/subjects when the third formulation was added.</p> <p>All 26 subjects/patients completed the study. Mesalazine was present in the blood of one subject at baseline and thus a separate pharmacokinetic analysis was performed excluding that subject (502122, Formulation H).</p>
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	The original objective of the study (TP0502) was to evaluate the <i>in vivo</i> release characteristics of 2 different coating formulations of 1600 mg TP05 tablets in the

	gastrointestinal tract with a special focus on comparing the effects of differences in coating thickness and manufacturing processes for TP05 on gastrointestinal transit and release profiles.  An amendment (17-September-2012) included a third formulation for evaluation (TP0502/A).
11. Clinical trial design	Open-label, single-centre study
12. Key inclusion criteria	Healthy subjects (19) and patients (7) with mildly-active ulcerative colitis, between 18 and 55 years old, able to fully participate in this study and voluntarily sign informed consent.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Oral administration of a single radiolabeled dose of the following 3 formulations of TP05: Formulation A: 1600mg TP05 tablet Formulation B: 1600 mg TP05 tablet Formulation H: 1600 mg TP05 tablet  <b>Duration of treatment:</b> 1 single tablet to be administered in the morning of the first day in patient/subjects that had fasted beginning at midnight before the first day.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	N/A
15. Concomitant therapy	Healthy subjects were to abstain from over-the-counter (OTC) and prescription medication (including laxatives, vitamins and natural and herbal remedies) between the screening visit (visit 1) and completion of the study. Occasional paracetamol (maximum 1 g over 24 hours) or acetylsalicylic acid was permitted.  Patients were allowed to take other medications as long as they did not have a direct pharmacological impact on stool motility and consistency. Oral or rectal mesalazine was not permitted on the treatment day.
16. Efficacy endpoints	N/A
17. Safety endpoints	Adverse events, ECG, physical examination, vital signs, clinical laboratory evaluations
18. Statistical methods	All plasma pharmacokinetic variables (normally and log-normally distributed) were summarized using arithmetic and geometric means, minimum, median, maximum, SD and coefficient of variation (CV%) of geometric means. Urine pharmacokinetic variables were summarized using arithmetic mean, SD, minimum, median, maximum and CV%.  Formulations were compared by calculating geometric mean ratios and 90% confidence intervals for the main pharmacokinetic variables, $AUC_{0-t}$ , $AUC_{0-48h}$ and $C_{max}$ . Scintigraphic data was presented as either mean ( $\pm$ standard deviation) or median and quartiles and between group or time interval differences assessed by either Fisher's exact or Kruskal-Wallis tests.  Stool morphology was presented as median and quartiles and between group differences assessed by Kruskal-Wallis tests.
19. Demographic data of the study population	A total of 26 subjects were enrolled, assessed and

(sex, age, race, etc.)	<p>completed the study. Of those subjects, the first 9 subjects received formulation A (6 healthy volunteers and 3 patients), the next 8 subjects received formulation B (6 healthy volunteers and 2 patients), and the final 9 subjects received formulation H (6 healthy volunteers and 2 patients).</p> <p>The mean (<math>\pm</math>SD) age was 27.10 (<math>\pm</math>4.91), 33.34 (<math>\pm</math>12.25) and 26.00 (<math>\pm</math>2.35) years for healthy subjects administered formulation A (50:50 semi-organic), formulation B (70:30 semi-organic) and formulation H (70:30 aqueous), respectively and ranged from 21.5 to 50.6 years. The mean (<math>\pm</math>SD) age was 43.65 (<math>\pm</math>10.48), 37.85 (<math>\pm</math>13.49) and 28.21 (<math>\pm</math>2.61) years for patients administered formulation A, B and H, respectively and ranged from 26.4 to 52.8 years. Of the 26 subjects enrolled, 26 (100%) subjects were white and 15 (57.7%) subjects were male.</p>
20. Efficacy outcomes	N/A
21. Safety outcomes	<p>Eight (88.9%), four (50%), and five (55.6%) healthy subjects or patients receiving Formulations A, B, or H reported at least one adverse event (AE), respectively of which 6 (Formulation A: 66.7%), 4 (Formulation B: 50%) and 2 (Formulation H: 22.2%) were deemed possibly or probably related to study medication. Serious adverse events (SAEs) were reported by one (11.1%) healthy subject receiving Formulation H. The most frequently occurring AE was headaches, reported in 7 of 9 subjects/patients (77.8%) that received Formulation A, 4 of 8 that received Formulation B (50.0%), and 3 of 9 (33.3%) that received Formulation H. All headaches were reported of mild or moderate severity.</p>
22. Conclusion (findings)	All three formulations of TP05 have similar pharmacokinetic and scintigraphic properties and appear to be safe for human use.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	 (signature) Barbara Lange (full name)

  
**Marcel Portmann**  
 Head of Finance

Annex 30  
to the Procedure for Conducting Expert  
Evaluation of Registration Materials Pertinent to  
Medicinal Products, which are Submitted for  
State Registration (Re-Registration) and Expert  
Evaluation of Materials about Introduction of  
Changes to the Registration Materials during the  
Validity Period of Registration Certificate  
(paragraph 4, part VI)

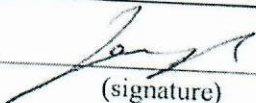
### Clinical Study Report No TP0503 Part I

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Mesalazine, TP05, Asacol 1600 mg
2. Applicant	Tillotts Pharma AG Baslerstrasse 15 4310 Rheinfelden  Switzerland
3. Manufacturer	Tillotts Pharma AG
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Mesalazine
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	TP0503: A Randomised Active-Controlled Double-Blind and Open Label Extension Study to Evaluate the Efficacy, Long-term Safety and Tolerability of TP05 3.2 g/day for the Treatment of Active Ulcerative Colitis (UC). Part I: Randomised Active-Controlled Double-Blind Induction  NCT01903252 EudraCT No: 2013-000366-11
6. Clinical trial phase	Phase III
7. Clinical trial time frame	2013/07/15 to 2015/10/26
8. Countries where the clinical trial was conducted	Belarus, Belgium, Bulgaria, Canada, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Hungary, Ireland, Latvia, Lithuania, Norway, Poland, Romania, Russia, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Ukraine and United Kingdom
9. Number of subjects	planned: 800 actual: 817
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	Induction - Primary Objective The primary objective of the induction phase was to determine if 8 weeks of treatment with 3.2 g/day of TP05 is non-inferior to 3.2 g/day of Asacol in inducing clinical and endoscopic remission (a score $\leq$ 2 points on the Mayo scoring scale, with no individual sub-score $>$ 1 point).

	<p>Secondary objectives of this study were to assess the non-inferiority of TP05 in inducing:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- endoscopic remission (endoscopic sub-score of 0) at Week 8</li> <li>- an endoscopic response at Week 8 (reduction in Mayo endoscopic sub-score of at least 1)</li> <li>- clinical remission at Week 8 (0 points for both stool frequency and rectal bleeding)</li> <li>- a rectal bleeding sub-score of 0 at Week 8</li> <li>- clinical and endoscopic response at Week 8</li> <li>- clinical remission at Week 12</li> <li>- a clinical response at Week 12</li> <li>- a rectal bleeding sub-score of 0 at Week 12</li> <li>- clinical remission at both Week 8 and Week 12</li> <li>- a clinical response at both Week 8 and Week 12</li> <li>- changes in Mayo scores at Week 8 and changes in the PMCS at Week 8 and Week 12, respectively</li> <li>- changes in rectal bleeding and stool frequency at Week 8 and Week 12</li> </ul>
11. Clinical trial design	<p>This was a Phase 3, randomised, double-blind, active-controlled, multi-centre, non-inferiority trial to evaluate the safety and efficacy of 3.2 g of TP05/day compared to 3.2 g/day of Asacol with an open label extension to assess the long-term safety and tolerability of TP05 administered over a 26 week period.</p>
12. Key inclusion criteria	<p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Male or non-pregnant, non-lactating females, 18 years of age or older. Females of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test prior to randomisation, and must use a hormonal (oral, implantable or injectable) or barrier method of birth control throughout the study. Females unable to bear children must have documentation of such in the source records (i.e., tubal ligation, hysterectomy, or post-menopausal [defined as a minimum of one year since the last menstrual period]).</li> <li>(2) Documented diagnosis of UC: the diagnosis of UC was based on the site investigator's assessment and was available at randomisation.</li> <li>(3) Active UC defined by:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Mayo score of <math>\geq 5</math></li> <li>b. Sigmoidoscopy component score <math>\geq 2</math> confirmed by central review and</li> <li>c. Rectal bleeding component score <math>\geq 1</math></li> </ol> </li> <li>(4) Ability of the subject to participate fully in all aspects of this clinical trial.</li> <li>(5) Written informed consent must be obtained and documented.</li> </ol> <p>Induction Phase - Main criteria for exclusion include: Subjects who exhibit any of the following conditions are to be excluded from the study:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Severe UC defined by the following criteria: <math>\geq 6</math> bloody stools daily with one or more of the following:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. oral temperature <math>&gt; 37.8^{\circ}\text{C}</math> or <math>&gt; 100.0^{\circ}\text{F}</math></li> <li>b. pulse <math>&gt; 90</math> beats/min</li> <li>c. haemoglobin <math>&lt; 10</math> g/dL</li> </ol> </li> <li>(2) Proctitis: distal disease involving the rectum only i.e. disease extending less than 15 cm from the anal verge.</li> </ol>

	<p>(3) Treatment with oral mesalamine at a dose of &gt; 2.5 g/day within 4 weeks prior to randomisation. Pre-study mesalamine therapy at a dose of 2.5g/day or less must be stopped at Visit 2.</p> <p>(4) Treatment with rectal mesalamine within 2 weeks prior to randomisation</p> <p>(5) Treatment with systemic or rectal steroids within 4 weeks prior to randomisation.</p> <p>(6) Treatment with immunosuppressants within 6 weeks prior to randomisation.</p> <p>(7) Treatment with infliximab or other biologics within 3 months prior to randomisation.</p> <p>(8) Treatment with antibiotics within 7 days prior to randomisation.</p> <p>(9) Treatment with anti-diarrhoeals within 7 days prior to randomisation.</p> <p>(10) Treatment with nicotine patch within 7 days prior to randomisation.</p> <p>(11) Received any investigational drug within 30 days prior to randomisation.</p> <p>(12) History of colectomy or partial colectomy.</p> <p>(13) History of definite dysplasia in colonic biopsies.</p> <p>(14) Crohn's disease.</p> <p>(15) Immediate or significant risk of toxic megacolon.</p> <p>(16) Known bleeding disorders.</p> <p>(17) Hypersensitivity to salicylates, aspirin, sulfasalazine or 5-ASA.</p> <p>(18) Serum creatinine &gt; 1.5 times the upper limit of the normal range.</p> <p>(19) Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin or alkaline phosphatase &gt; 2 times the upper limit of the normal range.</p> <p>(20) Serious underlying disease other than UC which in the opinion of the investigator may interfere with the subject's ability to fully participate in the study.</p> <p>(21) History of alcohol or drug abuse which in the opinion of the investigator may interfere with the subject's ability to comply with the study procedures.</p> <p>(22) Stools positive for <i>Clostridium difficile</i> toxin.</p> <p>(23) Pregnant or lactating women.</p> <p>(24) Prior enrolment in the study.</p>
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	3.2 g/day of TP05 (two 1600 mg tablets administered once daily)
14. Comparator, dose, method of administration, strength	3.2 g/day of Asacol (four 400 mg tablets administered in the morning and four 400 mg tablets in the evening)
15. Concomitant therapy	<p>Prescription and non-prescription medications received by the subject following screening were recorded in the CRF. During study participation, subjects were asked not to take medications that were prohibited at randomisation, with the exception of antibiotics to treat illnesses unrelated to UC.</p> <p>Subjects who required the initiation of prohibited medication were considered treatment failures and were withdrawn from the study.</p>

16. Efficacy endpoints	<b>Criteria for evaluation:</b> <b>Efficacy:</b> Efficacy evaluations included flexible sigmoidoscopy, the Mayo score and Partial Mayo score, the SF-36 questionnaire, the EQ-5D, the WPAI-UC, subject and physician global assessment ratings, and measurement of faecal calprotectin levels.
17. Safety endpoints	<b>Safety:</b> Safety evaluations included documentation of adverse events, physical examinations, vital signs, clinical laboratory evaluations (hematology, chemistry, urinalysis), and screening for <i>C. difficile</i> .
18. Statistical methods	<b>Statistical methods:</b> For the primary endpoint, clinical and endoscopic remission defined as a Mayo score of $\leq 2$ with no individual component score $> 1$ point at the Week 8 visit, a two-sided 95% confidence interval about the difference in proportions between the two groups (TP05 minus Asacol) was constructed. If the lower limit of the confidence interval was no more than -10% it would be concluded that treatment with TP05 was non-inferior to Asacol in inducing clinical and endoscopic remission. Ten pre-selected secondary remission and response endpoints were also evaluated for non-inferiority using two sided 95% confidence intervals about the differences in proportions. For other secondary endpoints two-sided 95% confidence intervals were constructed and between-group differences compared using chi-square tests for dichotomous endpoints and analysis of covariance for secondary endpoints.
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	Demographic characteristics of the SAF analysis set, including age, gender, ethnic origin, height, weight, BMI, partial Mayo scores, Mayo scores, smoking status, nicotine therapy and urgency are presented in Table 11.1. The mean age was 43.97 and 43.31 years for the TP05 and Asacol treatment groups, respectively and ranged from 18.1 to 82.1 years. The majority of subjects (93.5%) were white and 57.3% were male. The mean BMI for this group of subjects was 25.16. A total of 58 subjects (7.1%) were current smokers. At baseline, the mean Mayo score was 7.7 and 7.6 for TP05 and Asacol treatment groups, respectively.
20. Efficacy outcomes	<b>Primary Efficacy Results</b> <b>Clinical and Endoscopic Remission at Week 8</b> The clinical and endoscopic remission rates for PP analysis data set were 22.2% and 24.6% in the TP05 and Asacol groups, respectively, with a difference of -2.4%. The 95% two-sided confidence interval about this difference was -8.4% to 3.5% and the associated non-inferiority p value was 0.006. When results were adjusted for baseline characteristics, the between group difference was -0.6% with a 95% two-sided confidence interval from -7.1% to 6.0%. TP05 was also found to be non-inferior to Asacol in the ITT analysis set. The between-group difference for the Ukraine and for the Western region met the non-inferiority criterion. Except

	for Eastern Europe, where the difference was -17.5% (95% CI of -28.7% to -5.7%), the confidence intervals for all regions contained zero. There was no evidence of a qualitative interaction ( $p=0.460$ , Gail Simon two-sided test).
21. Safety outcomes	<p><b>Adverse events:</b> In this study, 141 TP05 and 123 Asacol subjects experienced TEAEs. TEAEs led to study drug discontinuation in 50 subjects, 27 TP05- and 23 Asacol-treated subjects. Worsening of UC was the most frequently experienced TEAE, which occurred in 27 TP05- and 22 Asacol-treated subjects. UC worsening was considered moderate in severity in 16 of the TP05-treated and 17 of the Asacol-treated subjects and severe in 7 TP05- and 4 Asacol-treated subjects, respectively.</p> <p><b>Deaths:</b> No deaths occurred during this study.</p> <p><b>Serious adverse events:</b> A total of 17 SAEs were experienced by 15 (1.8%) subjects. Of those 17 SAEs, nine were experienced by subjects in the TP05 group and eight in the Asacol group. The most frequent SAE was worsening of UC.</p>
22. Conclusion (findings)	TP05 (3.2 g/day) was non-inferior to Asacol (3.2g/day) in the treatment of mildly- to moderately-active UC. Safety profiles were similar for both TP05 and Asacol.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	 _____ (signature) Barbara Lange (full name)

  
**Marcel Portmann**  
 Head of Finance

Annex 30  
to the Procedure for Conducting Expert Evaluation  
of Registration Materials Pertinent to Medicinal  
Products, which are Submitted for State  
Registration (Re-Registration) and Expert  
Evaluation of Materials about Introduction of  
Changes to the Registration Materials during the  
Validity Period of Registration Certificate  
(paragraph 4, part VI)

### Clinical Study Report No TP0503 Part II

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Mesalazine, TP05, Asacol 1600 mg
2. Applicant	Tillotts Pharma AG Baslerstrasse 15 4310 Rheinfelden  Switzerland
3. Manufacturer	Tillotts Pharma AG
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Mesalazine
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	TP0503: A Randomised Active-Controlled Double-Blind and Open Label Extension Study to Evaluate the Efficacy, Long-term Safety and Tolerability of TP05 3.2 g/day for the Treatment of Active Ulcerative Colitis (UC). Part II. Open Label Extension NCT01903252 EudraCT No: 2013-000366-11
6. Clinical trial phase	Phase III
7. Clinical trial time frame	2013/09/18 to 2016/05/17
8. Countries where the clinical trial was conducted	112 centres enrolled subjects into the double-blind randomised induction (DBRI) study that also enrolled subjects in the OLE: Belarus, Belgium, Bulgaria, Canada, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Hungary, Ireland, Latvia, Lithuania, Norway, Poland, Romania, Russia, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Ukraine and United Kingdom
9. Number of subjects	817 subjects treated in the DBRI phase were evaluable for the DBRI and OLE safety (SAF) analysis set. Of these 817 subjects, 727 entered the open-label extension (OLE) and were evaluable for efficacy and safety analyses. As this study was an open-label extension, all subjects who entered the OLE were included in the analysis and thus no per protocol (PP) population is defined.
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	<b>Objectives: Open-label Extension - Primary Objective</b> The primary objective of the open-label extension (OLE) was to assess the safety and tolerability of TP05 over a 26-week period in subjects achieving endoscopic and

	<p>clinical remission or exhibiting a response during the initial phase of TP0503. Maintenance of clinical remission by TP05 was also assessed by determining the proportion of patients in clinical remission at the final visit.</p> <p><b>OLE – Secondary Objectives</b>  A secondary objective of this study was to assess whether a dose escalation to 4.8 g/day of TP05 was effective in inducing remission in subjects who failed to respond to either Asacol or TP05 during the double-blind randomised induction (DBRI) phase. Quality of life was also assessed using the 36-item short form questionnaire (SF-36), the European quality of life – 5 dimensions (EQ-5D) questionnaire, the work productivity activity index – UC (WPAI-UC), subject (SGA) and physician global assessment (PGA) ratings.  Exploratory analyses of potential associations between patient characteristics and clinical remission as well as AEs or SAEs was conducted as well as the relationship between faecal calprotectin levels and UC disease severity.</p>
11. Clinical trial design	Open label
12. Key inclusion criteria	<p>Double blind randomised induction Phase  The main inclusion and exclusion criteria for the DBRI phase of this study is provided in the synopsis for Part I of this report.</p> <p>OLE - Main criteria for inclusion:  (1) Attendance at the Week 8 visit and completion of disease activity assessments prior to enrolment in the OLE at Week 12 (responders or remitters) or Week 8 (non-responders).  (2) At least 75% compliance with study medication in the DBRI phase.</p> <p>OLE – Criterion for exclusion:  (1) Withdrawal from the DBRI phase prior to the Week 8 visit.</p>
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Remitters after double blind randomised induction (DBRI): 1.6g/day of open label TP05 (one tablet, once a day) starting at Week 12.  Responders after DBRI: 3.2g/day of open TP05 open label (two tablets, once a day) starting at Week 12.  Non responders after DBRI: 4.8 g/day open label TP05 open label (three tablets, once a day) starting at Week 8.  All tablets were administered orally in the morning.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	N/A
15. Concomitant therapy	<p>Prescription and non-prescription medications received by the subject during the OLE were recorded in the CRF. Subjects were asked not to take medications that were prohibited at randomisation during study participation, with the exception of antibiotics to treat illnesses unrelated to UC. Subjects who required the initiation of prohibited medication were considered treatment failures and were withdrawn from the study</p>
16. Efficacy endpoints	<p>Efficacy: Efficacy evaluations included flexible sigmoidoscopy, the Mayo score and partial Mayo clinic</p>

	score (PMCS), the SF-36, the EQ-5D , WPAI-UC, SGA and PGA ratings, and measurement of faecal calprotectin levels.
17. Safety endpoints	Safety: Safety evaluations included documentation of adverse events, physical examinations, vital signs and clinical laboratory evaluations (haematology, chemistry, urinalysis).
18. Statistical methods	<p><b>OLE Extended Induction</b></p> <p>For Week 16 dichotomous endpoints the number and percentage of subjects achieving the endpoints were reported along with their associated 95% confidence intervals (CI). Subjects who withdrew from the study are considered non-responders. Several subgroup analyses were performed for selected dichotomous endpoints. For continuous secondary endpoints, descriptive statistics, including 95% CI, are provided for the endpoints at the beginning of the OLE extended induction phase and at Week 16 as well as the change.</p> <p><b>OLE Maintenance</b></p> <p>For categorical Week 38 endpoints, including Week 38 clinical remission, the frequency and percentage of subjects were estimated, along with 95% CI for all participants and for the three starting dose groups separately. Several subgroup analyses were performed for selected dichotomous endpoints. For continuous endpoints descriptive statistics, including means, standard deviations and 95% confidence intervals, were presented for the beginning of the maintenance phase, Week 38, and for the change during the maintenance phase. For Week 38 clinical remission, a logistic regression was performed that evaluated various Week 0 demographic and disease characteristics measured. Similarly, linear regression models for faecal calprotectin levels and changes in SF-36 (PCS and MCS), EQ-5D, WPAI-UC, SGA and PGA ratings were performed to examine their association with various Week 0 demographic and disease characteristics.</p>
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	Two hundred and forty-three subjects who did not achieve at least a clinical and endoscopic response to 3.2 g/day of TP05 or Asacol by Week 8 of the DBRI phase entered the OLE extended induction phase at a dose of TP05 of 4.8 g/day (Table 11.1). The majority of subjects who entered the OLE extended induction phase were white (93.4%) and male (63.4%). The mean (SD) age of subjects was 42.99 (14.36) years, with a mean (SD) body mass index (BMI) of 24.89 (4.53). The majority of subjects had never smoked (63.4%), and 31.7% of subjects were ex-smokers. Only 4.9% of enrolled subjects were smokers at the time of the screening visit. The mean (SD) Mayo scores and PMCS at screening were 7.6 (1.3) and 5.3 (1.2), respectively, with 81.9% of subjects reporting urgency. The majority of colon biopsies from subjects entering the OLE extended induction phase exhibited a grade 5 Geboes scores (80.5%), representing erosion or ulcerations, and a mean (SD) RHI score of 16.8 (7.3).
20. Efficacy outcomes	<p><b>Primary Efficacy Results</b></p> <p>At Week 38, 43.9% (95% CI: 40.1% to 47.7%) of all study subjects were in clinical remission. For each dose group,</p>

the percentage of subjects in clinical remission were 70.3% (95% CI: 63.5% to 76.5%) in the 1.6 g/day dose group, 33.9% (95% CI: 28.4% to 39.9%) in the 3.2 g/day dose group and 30.7% (95% CI: 24.3% to 37.6%) in the 4.8 g/day dose group.

#### Secondary Efficacy Results


For all dose groups combined (n=675), 85.3% (95% CI: 82.4% to 87.9%) of subjects exhibited a clinical response at Week 38, 79.0% (95% CI: 75.7% to 82.0%) a clinical and endoscopic response and 61.6% (95% CI: 57.8% to 65.3%) an endoscopic response. Of the 675 subjects, 44.4% (95% CI: 40.7% to 48.3%) of subjects were in clinical and endoscopic remission and 24.7% (95% CI: 21.5% to 28.2%) in endoscopic remission. Furthermore, 79.4% (95% CI: 76.2% to 82.4%) had a rectal bleeding sub-score of 0 and 46.7% (95% CI: 42.9% to 50.5%) had a stool frequency sub-score of 0 at Week 38, with 65.6% (95% CI: 61.9% to 69.2%) of subjects reporting no urgency. Only 0.9% (95% CI: 0.3% to 1.9%) of subjects experienced UC-related complications during the maintenance phase.


When the dose groups were analysed separately, 65.8% (95% CI: 58.9% to 72.4%), 39.4% (95% CI: 33.6% to 45.5%) and 29.6% (23.4% to 36.5%) of subjects in the 1.6 g/day, 3.2 g/day and 4.8 g/day dose groups, respectively were in clinical and endoscopic remission and 37.6% (95% CI: 30.9% to 44.7%), 23.4% (95% CI: 18.5% to 28.8%) and 13.6% (95% CI: 9.1% to 19.1%) of subjects were in endoscopic remission at Week 38, respectively. For rectal bleeding, 88.1% (95% CI: 82.8% to 92.2%), 76.3% (95% CI: 70.8% to 81.2%) and 74.9% (95% CI: 68.3% to 80.7%) of subjects in the 1.6 g/day, 3.2 g/day and 4.8 g/day dose groups had sub-scores of 0, respectively and 73.3% (95% CI: 66.6% to 79.2%), 36.9% (95% CI: 31.1% to 42.9%) and 33.2% (95% CI: 26.7% to 40.2%) of subjects had sub-scores of 0 for stool frequency, respectively with 79.7% (95% CI: 73.5% to 85.0%), 63.1% (95% CI: 57.1% to 68.9%) and 54.8% (95% CI: 47.6% to 61.8%) of subjects in the 1.6 g/day, 3.2 g/day and 4.8 g/day dose groups reporting no urgency, respectively. Only 1.5% (95% CI: 0.3% to 4.3%), 0.7% (95% CI: 0.1% to 2.6%) and 0.5% (95% CI: 0% to 2.8%) of subjects in the 1.6 g/day, 3.2 g/day and 4.8 g/day dose groups, respectively experienced UC-related complications during the maintenance phase. For the continuous secondary endpoints (Mayo, PMCS and PMCS component scores, SGA and PGA), Week 8 or 12/16 scores were similar to Week 38 scores. Quality of life measures (SF-36, EQ-5D and WPAI-UC) also had similar scores between Week 8 or 12/16 and Week 38. Overall, there was a net increase in the number of subjects (n=20) employed at Week 38, 8 subjects in the 1.6 g/day group, 4 subjects in the 3.2 g/day group and 8 subjects in the 4.8 g/day group.

21. Safety outcomes

Double blind randomised induction and open label extension SAF Analysis Set (Defined as any subject who

	<p>took at least one dose of study drug from Week 0 to Week 38):</p> <p><b>Adverse events</b></p> <p>Over the 38-week study period, 43.7% of 817 subjects experienced at least one treatment-emergent adverse event (TEAE), with 4.3% of study subjects having a TEAE classified as severe and 5.1% of subjects reporting a serious adverse event (SAE). Of the 817 subjects, 17.1% of subjects reported a TEAE that was deemed related to the study drug and 0.7% of subjects reported a SAE considered related to the study drug. Treatment-emergent adverse events led to study drug interruption in 0.7% of subjects and discontinuation in 10.4% of subjects. A similar proportion of TEAEs occurred during the 38-week study period regardless of the study product administered during the DBRI phase (TP05 or Asacol). Gastrointestinal disorders were the most frequently reported TEAEs (24.8% of study subjects). The most frequent TEAEs reported that were considered related to the study drug were also gastrointestinal disorders (9.5%) and although &lt; 5%, renal and urinary disorders (3.1%) were the next most frequent TEAE grouped by system organ class, considered related to the study drug, with leukocyturia being the most frequently reported renal and urinary disorder TEAE (44.0% of renal and urinary disorders). The most frequently reported TEAE during the 38-week study period, grouped by preferred term, was worsening of UC, reported by 18.1% of study subjects (16.4% of subjects taking 3.2 g/day of TP05 during the DBRI phase and 19.9% of subjects taking Asacol during the DBRI phase), indicating the inefficacy of study product in those subjects. All other TEAEs were reported by &lt; 3% of study subjects.</p> <p><b>Deaths</b></p> <p>No deaths occurred during this study.</p>
22. Conclusion (findings)	<p>No deaths occurred during this study.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TP05 is safe and well-tolerated over a 38-week period. The proportion of subjects reporting any TEAE is comparable to the published literature.</li> <li>- A dose of 1.6 g/day of TP05 is effective in maintaining a clinical improvement in the majority of subjects (94.1%) that are in clinical and endoscopic remission after 8 weeks and in clinical remission after Week 12 of 5-ASA induction therapy. Furthermore, these subjects are more likely to be in clinical remission (70.3%) after 26 weeks of additional treatment with 1.6 g/day of TP05 than subjects not in clinical and endoscopic remission after 8 weeks or clinical remission after 12 weeks of treatment.</li> <li>- Increasing the dose of TP05 to 4.8 g/day seems to be effective in inducing a clinical response (75.3%) or clinical remission (21.8%) in subsets of subjects initially unresponsive to 3.2 g/day of TP05.</li> <li>- Increasing the dose of TP05 to 4.8 g/day does not increase the risk of TEAEs over a 26-week period.</li> <li>- TP05 is effective in maintaining a clinical</li> </ul>

	improvement in a high percentage of patients for 26 weeks. <span style="float: right;">6</span>
Applicant (Marketing Authorization Holder)	 _____ (signature) Barbara Lange (full name)

  
**Marcel Portmann**  
Head of Finance

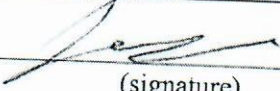
to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State Registration (Re-Registration) and Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to the Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (paragraph 4, part VI)


### Clinical Study Report No TP0504

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Mesalazine, TP05, Asacol 1600 mg
2. Applicant	Tillotts Pharma AG Baslerstrasse 15 4310 Rheinfelden Switzerland
3. Manufacturer	Tillotts Pharma AG
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Mesalazine
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	TP0504: Pharmacokinetic characterisation of a single dose of TP05 tablets containing 1600 mg mesalazine under fasted and fed conditions in comparison with 4x400 mg Asacol tablets administered in the fasted state. EudraCT-No.: 2014-005587-15
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Clinical trial time frame	2015-03-16 to 2015-06-01
8. Countries where the clinical trial was conducted	Germany
9. Number of subjects	28 healthy subjects of both sexes (14 females and 14 males)
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	<p>Comparison of the pharmacokinetic parameters of mesalazine and Ac-5-ASA in plasma after oral single dose administration of 1 tablet of TP05 1600 mg under fasted and fed conditions and 4 tablets of Asacol 400 mg single dose under fasted conditions.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparison of the pharmacokinetic parameters of mesalazine and Ac-5-ASA in urine after oral single dose administration of 1 tablet of TP05 1600 mg under fasted and fed conditions and 4 tablets of Asacol 400 mg single dose under fasted conditions.</li> <li>• Descriptive characterisation of safety and tolerability of TP05 1600 mg and Asacol<sup>TM</sup> 400 mg in the study population.</li> </ul>
11. Clinical trial design	Single centre, open-label, randomised (order of treatments), 3 period, 6 sequence, single dose change-over

	trial with administration under fasting and fed conditions separated by a washout period of at least 14 treatment free days.
12. Key inclusion criteria	<p>28 healthy subjects of both sexes fulfilling the following inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ethnic origin: Caucasian</li> <li>• Age: 18 to 50 years, inclusive</li> <li>• BMI: <math>\geq 18.5 \text{ kg/m}^2</math> and <math>\leq 28.0 \text{ kg/m}^2</math></li> <li>• Good state of health</li> <li>• Non-smoker or ex-smoker for at least 1 month, no use of e-cigarettes</li> <li>• Written informed consent, after having been informed about benefits and potential risks of the trial, as well as details of the insurance taken out to cover the subjects participating in the trial.</li> </ul>
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>TP05 1600 mg gastro-resistant tablets 1,600 mg mesalazine oral administration (fed and fasted) 3 single dose administrations for each of the 3 treatment periods, separated by a washout-out period of at least 14 treatment free days Total duration of active treatment was 3 days</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	<p>Asacol 400 mg gastro-resistant tablets 4x400 mg mesalazine oral administration (fasted) 3 single dose administrations for each of the 3 treatment periods, separated by a washout-out period of at least 14 treatment free days Total duration of active treatment was 3 days</p>
15. Concomitant therapy	<p>In case of this phase I clinical trial prior and concomitant therapeutic procedures other than medication were only documented for treatment of PTSS / AE in the CRF by using the unspecific documentation "other" as further specification is not appropriate for this subject population. Intake of medication prior to the first intended administration of the investigational products, which was listed in the exclusion criteria (see chapter 9.3.2) and in the restrictions (see chapter 9.5.1.3.1) prevented randomisation or would have led to withdrawal from the clinical trial. The observation phase for intake of medication started 2 weeks prior to intended start of the treatment and ended with the discharge of the subject from the clinical trial. Use of medication was not planned except hormonal contraceptives. Occasional physician-directed use of paracetamol starting with the second day p.a. earliest was permitted. Single intake of other drugs was only allowed after decision of the Principal Investigator and the scientific director, that they had no clinical relevance and did not confound the interpretation of the study results.</p>
16. Efficacy endpoints	<p>Plasma: <math>AUC_{0-t_{last}}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{\text{expo}\%}</math>, <math>AUC_{0-48h}</math>, <math>C_{max}</math>, <math>C_{last}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>t_{last}</math>, <math>t_{first}</math>, <math>\lambda</math>, MRT, and <math>t_{lag}</math> of mesalazine and Ac-5-ASA Urine: <math>Ae_{0-t_i}</math> and <math>Ae_{0-t_{last}}</math> of mesalazine and Ac-5-ASA; In addition the % dose excreted was calculated referring to the dose administered.</p>
17. Safety endpoints	Adverse Events (AEs) observed, mentioned upon general

	questioning, or spontaneously reported will be documented <ul style="list-style-type: none"><li>• pregnancy test</li><li>• general well-being</li></ul>
18. Statistical methods	All measured variables and derived pharmacokinetic parameters were listed individually and, if appropriate, summarised by descriptive statistics.
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	A total of 28 subjects were enrolled, of which 26 completed the study. Mean age ( $\pm$ SD) was 36 ( $\pm$ 10). Of the 28 Caucasian subjects enrolled, 14 (50%) subjects were male
20. Efficacy outcomes	N/A
21. Safety outcomes	<p>According to the protocol, 28 subjects were randomised. Two (2) subjects (No. 014, 027) dropped out in the 2nd period. One subject (No. 014) was withdrawn from the trial by the investigator due to an AE on the 1st day of the 2nd period prior to administration of the IMP. Subject (No. 027) withdrew his consent form on the 5th day of the 2nd period.</p> <p>After IMP intake 10 out of 28 (35.71%) subjects reported at least one AE during the study. In total 17 AEs were reported, of which 8 (47.06%) were assessed as study drug related and 9 (52.94%) as not related to the investigational product.</p> <p>One type of AE, namely "headache" (6 reports in 4 subjects) accounted for 6 out of 17 (35.29%) of the total and 6 out of 8 (75 %) of the AEs assessed as study drug related.</p> <p>The intensity of all AEs was mild in 7 out of 17 cases (41.18%), moderate in 7 out of 17 cases (41.18%) and severe in 3 out of 17 cases (17.65%).</p> <p>Of the study drug related AEs were 2 out of 8 (25.00%) reported after Test<sub>fasted</sub>, 5 out of 8 (62.50%) reported after Test<sub>fed</sub> and 1 out of 8 (12.50%) after Reference. In the case of study drug related AEs, the intensity was mild in 4 out of 8 cases (50%), moderate in 2 out of 8 cases (25%) and severe in 2 out of 8 cases (25%).</p> <p>Three (3) of the mild and drug related AEs could be associated to the Test<sub>fed</sub> and 1 AE to the Reference preparation.</p> <p>Drug related AEs of moderate intensity could be assigned to Test<sub>fasted</sub> and to Test<sub>fed</sub> in 1 case each. Also drug related AEs of severe intensity could be assigned to Test<sub>fasted</sub> and to Test<sub>fed</sub> in 1 case each.</p> <p>There were no study drug related AE with moderate or severe intensity after Reference treatment.</p> <p>At the end of the trial 16 out of 17 AEs reported after study drug intake were resolved completely. One (1) not related AE was assessed as "resolving". As it was expected to be "self-healing" no follow-up until recovery was performed. Four (4) subjects received drug therapy due to AE. One (1) subject underwent a non-pharmacological treatment.</p> <p>There were no serious AEs reported.</p> <p>No clinically relevant changes in the laboratory values, ECG parameters, vital signs and physical parameters related to safety were observed.</p> <p>In general the tolerability of both IMPs was completely in accordance with the safety and tolerability profile of the</p>

	drug substance. Subsuming results of safety evaluation, there are no implications on the possible use of the test drug.
22. Conclusion (findings)	The study results show <ul style="list-style-type: none"><li>• Under fasting conditions Test results in higher maximum exposure than Reference with a factor of about 2.4 for mesalazine and about 2.1 for Ac-5-ASA presumably due to earlier release and resulting higher absorption in the upper part of the GI tract. This is aggravated by reduction of the maximum concentrations of Reference due to the administration of 4 separated tablets to reach the whole dose of 1600 mg.</li><li>• The extent of absorption is very similar between Test and Reference in the fasting state, with a factor of about 1.6 for mesalazine and 1.2 for Ac-5-ASA.</li><li>• The Test product itself shows a higher rate and extent of absorption in the fasted state when compared with fed conditions; however, the difference amounts only to a factor of about 1.3 to 1.5.</li><li>• Under fed conditions lag-time is significantly longer than in the fasted state. This is primarily attributed to a delayed stomach emptying.</li><li>• The newly developed Test product demonstrates to be relatively robust against food effects.</li></ul>
Applicant (Marketing Authorization Holder)	 (signature) Barbara Lange (full name)

  
**Marcel Portmann**  
Head of Finance

to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State Registration (Re-Registration) and Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to the Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (paragraph 4, part VI)

### Clinical Study Report No TP0506

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Mesalazine, TP05, Asacol 1600 mg
2. Applicant	Tillotts Pharma AG Baslerstrasse 15 4310 Rheinfelden Switzerland
3. Manufacturer	Tillotts Pharma AG
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Mesalazine
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	TP0506: Pharmacokinetic profile after single dose and at steady state after multiple doses of TP05 tablets in comparison to Reference EudraCT-No.: 2014-005616-42
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Clinical trial time frame	2015-03-06 to 2015-05-12
8. Countries where the clinical trial was conducted	Germany
9. Number of subjects	28 healthy subjects of both sexes (14 female / 14 male)
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparison of the pharmacokinetic parameters of mesalazine and Ac-5-ASA in plasma after oral single dose administration of 3 tablets of TP05 1600 mg and 4 tablets of Mezavant 1200 mg after a continental breakfast</li> <li>• Comparison of the pharmacokinetic parameters of mesalazine and Ac-5-ASA in urine after oral single dose administration of 3 tablets of TP05 1600 mg and 4 tablets of Mezavant 1200 mg after a continental breakfast</li> <li>• Comparison of the pharmacokinetic parameters of mesalazine and Ac-5-ASA in plasma after oral multiple dose administration of 3 tablets of TP05 1600 mg and 4 tablets of Mezavant 1200 mg once daily over 5 consecutive days after a continental breakfast</li> <li>• Comparison of the pharmacokinetic parameters of mesalazine and Ac-5-ASA in urine after oral multiple dose administration of 3 tablets of TP05 1600 mg and 4 tablets</li> </ul>

	<p>of Mezavant 1200 mg once daily over 5 consecutive days after a continental breakfast</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descriptive characterisation of safety and tolerability of TP05 1600 mg and Mezavant 1200 mg in the study population</li> </ul>
11. Clinical trial design	Single centre, open-label, randomised (order of treatments), balanced, 2-period, 2-sequence, multiple dose cross-over trial with administration under fed conditions separated by a washout period of at least 14 treatment-free days
12. Key inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ethnic origin: Caucasian</li> <li>2. Age: 18 to 50 years, inclusive</li> <li>3. Body-mass index (BMI): <math>\geq 18.5</math> kg/m<sup>2</sup> and <math>\leq 28.0</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>4. Good state of health</li> <li>5. Non-smoker or ex-smoker for at least 1 month, no use of e-cigarettes</li> <li>6. Written informed consent, after having been informed about benefits and potential risks of the clinical trial, as well as details of the insurance taken out to cover the subjects participating in the clinical trial</li> </ol>
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	TP05 1600 mg <b>Dose:</b> 5 x 4,800 mg = 24,000 mg mesalazine per treatment
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Mezavant 1200 mg gastro-resistant tablets <b>Dose:</b> 5 x 4,800 mg = 24,000 mg mesalazine per treatment
15. Concomitant therapy	There were no subjects who reported use of medication during the study (after first study drug administration) due to AEs. There were 7 subjects who reported long-term medication (in all cases contraceptives) during the study.
16. Efficacy endpoints	N/A
17. Safety endpoints	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adverse Events (AEs) observed, mentioned upon general questioning, or spontaneously reported were documented</li> <li>• Pregnancy test</li> </ul>
18. Statistical methods	<p>Analyses of variances were performed as pairwise comparison of Test vs. Reference for <math>AUC_{0-24h, sd-}</math>, <math>C_{max, sd-}</math>, and <math>Ae_{0-24h, sd-}</math> values (single dose characterisation) as well as <math>AUC_{0-\tau, ss-}</math>, <math>C_{\tau, ss-}</math>, <math>AUC_{0-last, md-}</math>, <math>AUC_{0-p, md-}</math>, <math>C_{max, md-}</math>, <math>Ae_{0-24h, md}</math> and <math>Ae_{0-60h, md}</math> values (multiple dose characterisation) including the factors formulation, period, sequence and subject(sequence). Intra-subject variability was estimated and period, subject and sequence effects were determined. Affiliated statistical analyses were performed with an error probability of 0.05 (type-I error probability). The parametric point estimates for the ratio Test / Reference and 90% confidence intervals of the above given parameters were calculated using the least square means from the ANOVA of log-transformed data with subsequent exponential transformation. Relative bioavailability of Test vs. Reference was assessed by the ratios of geometric means (point estimates). 90% confidence intervals served as interval estimates and were determined by parametric analysis (2 one-sided t-tests).</p>
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	A total of 28 subjects were enrolled, of which 27 completed the study. Mean age ( $\pm$ SD) was 38 ( $\pm$ 8). Of the 28 Caucasian subjects enrolled, 14 (50%) subjects were male.

20. Efficacy outcomes

N/A

3

21. Safety outcomes

In total 28 subjects were evaluated for safety. Twenty-seven (27) subjects completed the clinical trial according to the protocol. They received Test and Reference over 5 consecutive days each (5 x 3 x 1,600 mg mesalazine in case of Test and 5 x 4 x 1,200 mg mesalazine in case of Reference) resulting in a total dose of 48,000 mg mesalazine per subject.

One (1) subject (Subject No.: 008) withdrew her consent on study day 2 of period II. She received 5 x 3 x 1,600 mg = 24,000 mg mesalazine of Test in period I and 2 x 4 x 1,200 mg = 9,600 mg mesalazine of Reference in period II resulting in a total dose of 33,600 mg mesalazine.

One (1) subject reported 1 PTSS between start of screening examination until 1st administration of the IMP. The PTSS resolved until the end of the study. It did not worsen after study drug intake and thus, was not included in the evaluation of AEs according to the protocol.

In total 9 out of 28 (32.14%) subjects reported 18 AEs during the clinical trial, 10 AEs in 6 subjects during Test treatment and 8 AEs in 6 subjects during Reference treatment. The intensity of all AEs was mild in 6 out of 18 cases (33.33%), moderate in 12 out of 18 cases (66.67%). There were no cases classified as severe.

Seventeen (17) AEs (94.44%) were assessed as "related" to the IMP and 1 AE (5.56%) as "not related" to the IMP. Nine (9) out of 17 (52.94%) of the study drug related AEs were reported during Test treatment and 8 out of 17 (47.06%) during Reference treatment.

In the case of study drug related AEs the intensity was mild in 6 out of 17 cases (35.29%), moderate in 11 out of 17 cases (64.71%). There were no cases classified as severe". Of the mild and study drug related AEs 3 could be associated to the Test and Reference treatment each. Drug related AEs of moderate intensity could be assigned to the Test product in 6 cases and to the Reference product in 5 cases.

One type of AE, namely "headache" (5 reports in 5 subjects) accounted for 5 out of 18 (27.78%) of the total and 5 out of 17 (29.41%) of the AEs assessed as study drug related.

During period I 11 and during period II 7 AEs were observed.

All AEs were resolved until end of study examination.

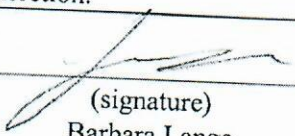
No subject dropped out due to an AE.

There were no SAEs reported.

None of the subjects received drug therapy due to an AE or underwent a non-pharmacological treatment or diagnostic measurement.

No clinically relevant changes in the laboratory values, ECG parameters, vital signs as well as physical parameters related to safety were observed between screening and end of study examination.

In general the tolerability of both IMPs was in accordance with the safety and tolerability profile of the drug substance. There were no new or unexpected findings observed or reported during the course of the study.

22. Conclusion (findings)	Subsuming results of safety evaluation, there are no implications on the possible use of the test drug.  The study results show • Both products behave highly similarly, and the small differences still observed after a single dose diminished when steady state is reached. Mean profiles show comparable lag times for both products. In both products late release is observed, i.e. single dosage forms start releasing the day after administration. This is clearly attributed to the gastric retention of the single unit enteric coated dosage forms administered, i.e. onset of absorption is often delayed by late migrating motor complex after food intake (continental breakfast). • A small but consistent trend to lower bioavailabilities amounting to around 10 % (maximum 20 % in parameters with very high variability) is observed for Test when compared to Reference; this observation is consistent for AUC- and C <sub>max</sub> -values from plasma concentrations as well as for urinary excretion.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	 (signature) Barbara Lange (full name)

  
**Marcel Portmann**  
Head of Finance

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):	Асакол 1600 мг таблетки з модифікованим вивільненням
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<p><input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> якщо ні, надайте обґрунтування</p> <p>Для Асакол 1600 мг таблеток з модифікованим вивільненням власних доклінічних досліджень не проводилося, оскільки аміносаліцилати, включаючи месалазин (5-ASA), відомі вже більше трьох десятиліть і є першою лінією лікування виразкового коліту (ВК) від легкого до помірного ступеня активності та для профілактики рецидиву ремітуючого ВК. Як наслідок, існує великий досвід безпеки застосування месалазину для людини.</p> <p>Запропонована лікарська форма лікарського засобу, під час розробки відома як TP05, є новою формою таблеток з кишковорозчинним вивільненням, вкрита оболонкою для оптимізації доставки лікарського засобу до товстої кишки з метою забезпечення ефективної місцевої протизапальної дії. Інноваційне покриття таблеток складається з двох функціональних шарів. Зовнішній шар містить два тригери для розчинення покриття. А саме: рН-чутливий полімер, який розчиняється при рН 7 у термінальному відділі клубової кишки, та дрібнодисперсні полісахаридні частинки, що перетравлюються бактеріальними ферментами товстої кишки. Наступний шар призначений для прискорення вивільнення діючої речовини.</p> <p>Різні фармакодинамічні та фармакотерапевтичні ефекти месалазину та можливі механізми, що лежать в основі цих ефектів, були детально вивчені. Месалазин має дуже добре встановлений клінічний профіль безпеки. Значна частина відомих токсикологічних досліджень на тваринах була замінена даними клінічної безпеки.</p> <p>Доклінічні дані на підтримку формули месалазину надані частково з бібліографічних джерел.</p> <p>До них відносяться:</p> <p>Стандартний медичний текст (Martindale 2015) (Sweetman and Blake 2005)</p> <p>Веб-ресурси, такі як публікації, доступні в базі даних PubMed® Національної медичної бібліотеки США (NLM) та Toxline</p> <p>Рецензовані статті з авторитетних наукових журналів, та</p> <p>Випадкові медичні звіти від Medscape®.</p> <p>У грудні 2014 року заявник провів літературний пошук світової доклінічної літератури з месалазину, щоб підтвердити, що цей Модуль 2.4 представляє нещодавно та вичерпну вибірку наявних літературних джерел. Основна увага в цьому пошуку була зосереджена на доклінічній фармакології, фармакокінетиці та токсикології. Додаткові терміни «тератогенність», «генотоксичність», «канцерогенність» та «огляди» були включені для повноти викладу, але не були основними, оскільки досє містить повні</p>

	<p>звіти про доклінічні дослідження тератогенності, канцерогенності та генотоксичності. У грудні 2014 року було здійснено пошук у таких базах даних:          Embase 1980 – 17 грудня 2014          Medline 1946 – грудень, 2 тиждень 2014          Medline Daily Update; Medline In-Process – 11 грудня 2014          Значний масив доступної бібліографічної інформації забезпечує всебічну основу для розуміння загального профілю безпеки месалазину як в цілому, так і для запропонованих показань.</p>
2 Фармакологія:	<p>Месалазин - це протизапальний препарат, структурно пов'язаний з саліцилатами і активний при запальних захворюваннях кишечника (ЗЗК); він вважається активною субстанцією сульфасалазину. Механізм його дії не визначений, але може бути пов'язаний, принаймні частково, з його здатністю пригнічувати місцевий синтез простагландинів і лейкотрієнів у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту. Месалазин призначають перорально або ректально для лікування гострих нападів ВК легкого та середнього ступеня тяжкості або для підтримання ремісії ВК чи хвороби Крона. Пероральна доза 400 мг месалазину теоретично еквівалентна 1 г сульфасалазину (Sweetman and Blake 2005)</p>
1) первинна фармакодинаміка	<p><b>Механізм дії</b>          Відомо, що 5-ASA чинить протизапальну дію, однак механізми її дії є численними та різноманітними (MacDermott, 2000). Вплив 5-ASA на послаблення патофізіологічних змін при експериментальному коліті залежить від обраної моделі тварини.</p> <p>1. Пригнічення утворення та/або вивільнення медіаторів запалення:</p> <p>а. Пригнічення утворення інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) в моноцитах. Дослідження <i>in vivo</i> на самцях щурів лінії Вістар з індукованим хронічним запаленням продемонструвало значне зниження продукції ІЛ-1<math>\beta</math> після місцевого застосування 100 мг 5-ASA/кг/добу протягом 14 днів (Song 2006)</p> <p>б. Пригнічення утворення ФНП-<math>\alpha</math> з моноцитів, з відповідним подальшим впливом на NF-<math>\kappa</math>B (див. нижче) (MacDermott 2000)</p> <p>в. Пригнічення утворення та/або вивільнення фактора активації тромбоцитів (ФАТ). У дослідженні <i>in vitro</i> додавання 25, 50 або 100 мкг 5-ASA/мл до зразків слизової оболонки товстої кишки пацієнтів з активним ВК призводило до дозозалежного пригнічення вивільнення ФАФ (Rachmilewitz 1990)</p> <p>г. Інгібування вивільнення запальних сполук з нейтрофілів, таких як еластаза (Adeyemi 1990)</p> <p>д. Захоплення вільних радикалів після інкубації з 5-АСК та пригнічення окислення ліпідів (Nielsen 1993); (Goncalves 1998); (Joshi 2005)</p> <p>2. Пригнічення клітинно-опосередкованих імунних процесів і клітинних функцій:</p> <p>а. Пригнічення проліферації Т-клітин. Дослідження <i>in vitro</i> на мононуклеарних клітинах периферичної крові продемонструвало дозозалежне пригнічення проліферації Т-клітин. Середня ефективна доза 5-ASA (ED50) для пригнічення проліферації Т-лімфоцитів становила 310 мкМ (Стівенс, 1995).</p> <p>б. Пригнічення презентації обробленого антигену Т-клітинам (MacDermott 2000)</p> <p>а. Пригнічення цитотоксичної активності Т-лімфоцитів та природних кілерів (ПК) (MacDermott 2000)</p>

	<p>б. Пригнічення вироблення антитіл В-клітинами (що може призвести до пригнічення IgG1-індукованого фагоцитозу та цитотоксичності) (MacDermott, 2000)</p> <p>в. Пригнічення функції макрофагів та нейтрофілів (PMN), включаючи порушення хемотаксису та адгезії, а також пригнічення певних стадій фагоцитарної та цитотоксичної активності, виміряних у PMN людини (Molin and Stendahl 1979); (MacDermott 2000).</p> <p>3. Інгибування ліпоксигенази, що призводить до пригнічення LTB<sub>4</sub>, сульфіопептидних LT та HETE:</p> <p>а. Середня інгібуюча концентрація (IC<sub>50</sub>) 5-ACR проти ліпоксигенази сої становила 170 мкм у дослідженні <i>in vitro</i> (Sircar, 1983))</p> <p>б. Лікування пацієнтів з ВК двічі на день 5-ASA (1 г) показало зниження рівнів ейкозаноїдів LTB<sub>4</sub>, PGE<sub>2</sub> і TXB<sub>2</sub> (Casellas 1995)</p> <p>в. Лікування пацієнтів із ЗЗК (що супроводжується підвищеним вивільненням LTB<sub>4</sub>) 5-ASA або преднізоном показало повернення до нормального рівня LTB<sub>4</sub> у просвіті прямої кишки (Lauritsen, 1986); (Peskar, 1987).</p> <p>Пригнічення активації NF-κB за допомогою 5-ASA може призвести до зниження рівнів різних генів, що беруть участь у запаленні, і, таким чином, багато ефектів 5-ASA можна пояснити пригніченням активації NF-κB (Egan 1999); (Bantel 2000); (MacDermott 2000); (Song 2006). Показано, що 5-ASA інгібує активацію NF-κB <i>in vitro</i> та у щурів:</p> <p>1. Транскрипція NF-κB пригнічується в епітеліальних клітинах кишечника (Caco-2), стимульованих IL-1 або форбол міристату ацетатом після інкубації з 5-ASA в концентраціях 2,5, 5,0, 10,0, 20,0 або 40,0 мМ (Egan 1999)</p> <p>2. Повідомлялося, що 5-ASA пригнічує стимульовану ФНП-α ядерну транслокацію NF-κB та деградацію IκBα, що призводить до загального пригнічення проникнення NF-κB в ядро клітини (MacDermott, 2000) Місцеве введення 100 мг 5-ASA/кг/добу протягом 14 днів призвело до значного зниження експресії NF-κB та значного зниження продукції IL-1β у самців щурів лінії Вістар (Song 2006)</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>5-ASA має добре відомі антиоксидантні властивості; дослідження <i>in vitro</i> на активованих поліморфноядерних гранулоцитах (ПМГ) показали зменшення утворення активних форм кисню, тоді як безклітинні системи продемонстрували збільшення захоплення вільних радикалів після інкубації з 5-ASA і пригнічення окислення ліпідів (Goncalves 1998, Joshi 2005, Nielsen 1993).</p> <p>Показано, що 5-ASA активує рецептори, що активуються проліфераторами пероксисом-γ (PPAR-γ) (які протидіють радіоактивності запальних реакцій кишечника) та інгібує активність циклооксигенази 2 (ЦОГ2) і, таким чином, вивільнення тромбоксану B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) і простагландину E<sub>2</sub> (ПГЕ2), що може сприяти його потенціалу для зниження ризику КРР (MacDermott 2000, Schwab 2008).</p> <p>Крім того, дані, отримані від пацієнтів із ЗЗК, свідчать про протективний ефект тривалого прийому 5-ASA щодо розвитку колоректального раку (Eaden 2000, Velayos 2005).</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Дані фармакологічних досліджень безпеки 5-ASA (Танака, 1994) свідчать про підвищення активності центральної нервової системи (ЦНС) (незначне підвищення реактивності, реакції на дотик, больової реакції та пінного рефлексу) у мишей, які отримували найвищу пероральну дозу (1'000 мг 5-</p>

	<p>ASA/kg). Повідомлялося про ниркові ефекти збільшення об'єму сечі та екскреції натрію, калію та хлоридів у щурів, які отримували 300 та 1'000 мг 5-ASA/kg. Інтрадуоденальне введення 5-ASA у тих самих дозах не впливало на дихальну функцію. Що стосується цього препарату для лікування ШКТ, дослідження на ізольованій клубовій кишці кролів не виявили жодного впливу 5-ASA при тестових концентраціях до <math>1 \times 10^{-4}</math> M, тоді як інші дослідження на ізольованій клубовій кишці морських свинок при тих же рівнях доз не виявили жодного впливу на скорочення, викликані ацетилхоліном, гістаміном або хлоридом барію. Відсутність впливу на систему ШКТ була також підтверджена на мишах і щурах, де функція кишечника (транспорт) і швидкість випорожнення шлунка та шлункова секреція, відповідно, не зазнавали впливу 5-АСК.</p> <p>Аналіз підозрюваних серйозних побічних реакцій, про які повідомлялося Комітету з безпеки лікарських засобів Великої Британії в період 1991-1998 рр., показав, що частота повідомлень про інтерстиціальний нефрит становила 11,1 випадків на мільйон призначень месалазину (Ransford і Langman, 2002). У великому британському епідеміологічному дослідженні (Van Staa 2004) вивчався ризик ниркових захворювань, пов'язаних із застосуванням месалазину. Для оцінки частоти виникнення захворювань нирок у дорослих пацієнтів із ЗЗК або призначенням месалазину, а також у пацієнтів без ЗЗК були використані дані з бази даних досліджень загальної практики Великої Британії. У вкладеному аналізі «випадок-контроль» кожен випадок захворювання нирок був зіставлений з 5 контрольними випадками. Серед 19 025 пацієнтів, які приймали месалазин із ЗЗК, у 130 пацієнтів розвинулися захворювання нирок (частота виникнення 170 випадків на 100 000 пацієнто-років). Захворюваність серед пацієнтів із ЗЗК, які не приймали месалазин, становила 250 випадків на 100'000 пацієнто-років, а серед пацієнтів без ЗЗК - 80 випадків на 100'000 пацієнто-років. Автори дійшли висновку, що пацієнти, які приймають месалазин, мають підвищений ризик розвитку захворювань нирок, що може бути частково пов'язано з основним захворюванням. Хоча захворювання нирок є визнаним побічним ефектом месалазину, частота його виникнення є низькою і не пов'язана ні з дозою, ні з типом месалазину, що використовується.</p> <p>Було опубліковано декілька досліджень (Habal and Wolman 1994); (D'Agata 1995); (Hanauer 1996); (Walker 1997); (Clemett and Markham 2000); (Mahmud 2002); (Loftus 2004), які в цілому підтверджують, що частота тяжких або серйозних побічних ефектів була дуже низькою, і що месалазин загалом добре переносився пацієнтами із ЗЗК як при короткостроковому, так і при тривалому застосуванні.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>Фармакодинамічних досліджень взаємодії лікарських засобів не проводилося, однак клінічні дані свідчать про можливе посилення імуносупресивних ефектів азатиоприну, 6-меркаптопурину або тіогуаніну при одночасному застосуванні з месалазином (Dewit 2002, Hilton 2011, Lowry 2001). Існують слабкі докази того, що месалазин може знижувати антикоагулянтну дію варфарину (Hilton 2011, Marinella 1998)</p>
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Доклінічні аналітичні процедури та звіти про їх валідацію не проводилися.</p> <p>Аналітичні процедури та звіти про валідацію доступні в розділі 5.2.1.4 Звіти про біоаналітичні та аналітичні методи.</p>

2) всмоктування	<p>Після перорального застосування звичайних лікарських засобів месалазин інтенсивно всмоктується з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, і лише незначна частина лікарського засобу потрапляє до товстої кишки. Тому пероральні лікарські засоби, як правило, розробляються таким чином, щоб лікарський засіб вивільнявся в кінцевих відділах клубової та товстої кишок, де він, як вважається, чинить переважно місцеву дію. Специфічні характеристики вивільнення дещо відрізняються у різних препаратів, і це, разом із міжіндивідуальною варіабельністю, ускладнює порівняння фармакокінетичних (ФК) даних між дослідженнями. Вважається, що приблизно від 20 до 50% пероральної дози втрачається при абсорбції у здорових людей, але абсорбція є нижчою у пацієнтів з активною формою ЗЗК (Sweetman and Blake 2005).</p> <p>Фармакокінетика месалазину вивчалася у японських здорових добровольців чоловічої статі. Концентрації в плазмі після одноразового перорального прийому таблеток Асакол 400 мг GR (Асакол та FIVASA - торгові назви, що використовуються заявником для своїх препаратів месалазину) (Ito 2009).</p> <p>(TP0506) вивчався фармакокінетичний профіль після одноразової дози та у стаціонарному стані після багаторазового прийому таблеток TP05 у порівнянні з гастрорезистентними таблетками Мезавант™ 1200 мг (референтний лікарський засіб).</p>
3) розподіл	<p>Дані щодо розподілу у людини відсутні.</p> <p>Дослідження кишкової абсорбції показали, що приблизно від 30 до 35% застосованої дози може бути знайдено в слизовій оболонці та стінці кишечника при інтралюмінісцентному введенні 5-ASA в ізольовану перфузовану тонку кишку щурів (Hartmann 1988).</p> <p>(Hirayama 2011) визначили розподіл 5-ASA у слизовій оболонці кишечника собак породи бігль і виявили, що вона ефективно надходить до цієї тканини після перорального прийому однієї таблетки Асакол 400 мг GR. Ці результати показали, що таблетки Асакол GR вивільняють 5-ASA у рН-залежний спосіб, що призводить до ефективної доставки до товстого кишечника. Крім того, автори також порівняли концентрацію 5-ACR в слизовій оболонці зі значеннями IC<sub>50</sub> для поглинання вільних радикалів або пригнічення продукції LTB<sub>4</sub>. Концентрація 5-ACR в товстому кишечнику була вищою за значення IC<sub>50</sub>, необхідні для пригнічення запальних процесів.</p> <p>Абсорбований лікарський засіб широко розподіляється в організмі, має спорідненість до сполучної тканини, а також до синовіальної, перитонеальної та плевральної рідини (Hanngren 1963).</p>
4) метаболізм	<p>Абсорбована частина месалазину майже повністю ацетилюється в стінці кишечника та в печінці до ацетил-5-аміносаліцилової кислоти. Швидкість ацетилювання, а отже, концентрація вихідного препарату та метаболіту в системному кровообігу не залежить від статусу ацетилятора (Sweetman and Blake 2005).</p> <p>Різні групи дослідників виявили значні концентрації N-ацетил-5-АСК в крові та/або сечі щурів, мавп і людей (Hwang 1988, Myers 1987, Shafii 1982).</p>
5) виведення	<p>Ацетильований метаболіт виводиться переважно з сечею шляхом каналцевої секреції разом зі слідами вихідної сполуки; кліренс першої становить приблизно 3-4 мл/хв на кг. Період напіввиведення месалазину становить близько 1 години, і він на 40-50% зв'язується з білками плазми;</p>

	<p>ацетилований метаболіт має період напіввиведення до 10 годин і на 80% зв'язується з білками плазми. Лише незначна кількість месалазину проникає через плаценту. Кількість, що проникає у грудне молоко, дуже мала (Sweetman and Blake 2005).</p> <p>Існують деякі докази ефекту першого проходження через печінку, хоча ентєрогепатична рециркуляція була мінімальною, оскільки рівні 5-ASA в жовчі були досить низькими в дослідженні <i>in vitro</i> (ізолювана перфузія тонкої кишки та печінки шурів) (Hartmann 1988).</p> <p>Дослідження <i>in vivo</i> з інтрадуоденальним введенням 5-ASA (20 мг) шурам (Shafii 1982) показало, що тільки 6% 5-ASA після ацетилювання піддавалося ентєрогепатичній циркуляції, імовірно, в печінці.</p> <p>Це досить добре узгоджується з випадком у людей, оскільки повідомлялося про відносно високі рівні виведення 5-ASA із сечею через 48 годин після внутрішньовенного введення 5-ASA (78%) або перорального прийому капсул 5-ASA без оболонки (52%) (Hirayama, 2011 р.). На відміну від цього, виведення 5-ASA та її метаболіту з сечею через 48 годин після перорального прийому дози 2'400 мг 5-ASA у капсулах, вкритих оболонкою, у людей є нижчим (21%) (Myers 1987).</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Немає доказів того, що супутнє застосування інших лікарських засобів впливає на фармакокінетику месалазину. Клінічні дані свідчать про можливе посилення імуносупресивних ефектів азатиоприну, 6-меркаптопурину або тіогуаніну при одночасному застосуванні з месалазином (Lowry 2001); (Dewit 2002); (Hilton 2011). Існують слабкі докази того, що месалазин може знижувати антикоагулянтну дію варфарину (Marinella 1998); (Hilton 2011).</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дані не надано
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Дані про токсичність при одноразовому прийомі надані в наступних дослідженнях :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilyard KG, Joseph EC, Metcalf R. Mesalazine: an overview of key preclinical studies</li> <li>- No Author. Pharmacokinetic evaluation of orally administered Asacol, Mesalamine and Sulfasalazine in beagle dogs.</li> <li>- Hwang KK, Mandagere AK, Dress DT, Lacz JP. Dose-Dependent Pharmacokinetics of 5- Aminosalicylic acid (5-ASA) in Cynomolgus Monkeys</li> </ul> <p>Таблиця з усіма деталями наведена в доклінічному огляді .</p>
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Наступні дослідження надають інформацію про токсичність повторних доз:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sutton M. Pilot (2 Week) Peroral Toxicopathologic Study of 5-ASA in Rabbits. (Accession No. 3842, Project No. 862.09.00/PB). Norwich (NY): Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc., Product Development. 1986.</li> <li>2. Sutton M. Pilot (2 Week) Peroral Toxicopathologic Study of 5-ASA in Rats. (Accession No. 3843, Project No. 862.09.00/PR). Norwich (NY): Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc., Product Development. 1986.</li> <li>3. Sutton M. Oncogenicity study (24-month) of 5-ASA in the diet of swiss mice. 1996.</li> <li>4. Sutton M. Two Years Carcinogenicity study of 5-ASA in the diet of sprague dawley rats. 1996.</li> </ol> <p>Оглядова таблиця представлена в доклінічному огляді .</p>


	<p>Єдиним помітним результатом був розвиток мукоїдного кон'юнктивіту у собак при застосуванні вищих доз. Повідомлялося, що подібний синдром, синдром сухого ока (ССО), виникає у собак, які хронічно отримували сульфаніламід, сульфасалазин, сульфадіазин та 5-ASA. Це ураження є видоспецифічним, оскільки у пацієнтів, які приймають сульфасалазин, не повідомлялося про подібні випадки ССО. Собака не є прогностичною моделлю для людей щодо цього ефекту. Припускаючи, що мукоїдний кон'юнктивіт, ймовірно, є видоспецифічним ефектом, пероральна NOAEL для всіх інших ефектів від щоденного прийому 5-ASA протягом 12 місяців у собак в обох дослідженнях становила 2'000 мг/собак/добу (що еквівалентно 175-200 мг/кг/добу) (Barrett 1988, детальна таблиця доступна в доклінічному огляді).</p>
<p>3) генотоксичність: <i>in vitro</i></p>	<p>5-ASA не виявив мутагенного потенціалу в 2 бактеріальних аналізах зворотних мутацій у <i>Salmonella typhimurium</i> та <i>Escherichia coli</i> при тестових концентраціях до 1'000 мкг/чашка Петрі в одному дослідженні (Voogd 1980) та до 5'000 мкг/чашка Петрі у другому дослідженні (Nagasawa 1994).</p> <p>Не було отримано жодних доказів того, що 5-ASA може викликати хромосомні аберації в дослідженнях, проведених на клітинах яєчників китайських хом'яків (CHO) у концентраціях до 280 мкг/мл протягом 12 годин (Witt, 1992 р.). Аналогічно, не було виявлено структурних або числових хромосомних аберацій, коли 5-ASA тестували в концентраціях до 1'600 мкг/мл протягом 24 або 48 годин у клітинах легневих фіброblastів китайських хом'яків (Nagasawa 1994).</p> <p>Інші дослідження <i>in vitro</i> показали, що 5-ASA не є мутагенним в тесті на <i>Klebsiella pneumoniae</i> (Voogd 1980). 5-ASA не викликав сестринських хроматидних обмінів (SCE) в умовах тестування до 16 мкг/мл протягом 72 годин (Maskau 1989) або 280 мкг/мл протягом приблизно 26 годин (Witt 1992). Мікроядерний аналіз <i>in vitro</i> в лімфоцитах людини також був негативним при тестових концентраціях до 16 мкг/мл протягом 72 годин (Maskau 1989).</p>
<p><i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>На мишах було проведено два дослідження мікроядер кісткового мозку. В одному з них 5-ASA вводили внутрішньоочеревинно щодня протягом 3 днів у дозах до 150 мг/кг (Witt 1992). Лікування 5-ASA не призвело до статистично значущого збільшення кількості мікроядерних поліхромних еритроцитів (MNPCE) на 1'000 поліхромних еритроцитів. В іншому дослідженні мишам вводили внутрішньоочеревинні дози до 500 мг/кг, і знову було виявлено, що 5-ASA не спричиняє збільшення кількості мікроядер у поліхромних еритроцитах (MNPCE) (Nagasawa 1994).</p>
<p>4) канцерогенність:</p>	
<p>довгострокові дослідження</p>	<p>Потенційна здатність 5-ASA індукувати утворення пухлин була вивчена у 2 довготривалих дієтичних дослідженнях на швейцарських мишах та щурах лінії Спрег-Доулі, що відповідали вимогам GLP. Не було отримано жодних доказів пухлиноутворюючої реакції у мишей або щурів при застосуванні максимально переносимих доз (MTD) 5-ASA.</p> <p>У 2-річному дослідженні канцерогенності GLP (Sutton 1996) мишам вводили 5-ASA в раціоні в дозах 0, 200, 1'000 або 2'000 мг/кг/добу (Sutton 1996). Не було отримано доказів канцерогенності 5-ASA; очевидна тенденція до збільшення частоти виникнення гістоцитарної саркоми в селезінці самок мишей не досягла статистичної значущості для цього типу пухлин, оскільки цей тип пухлин має низьку спонтанну</p>

	<p>частоту (що вимагає рівня статистичної значущості <math>p &lt; 0,025</math>) і вважається результатом випадкової біологічної варіабельності. Основним результатом цього дослідження було загострення природних урологічних захворювань у мишей, що проявлялося у збільшенні частоти розтягнення/розширення сечового міхура та розширення ниркової балії.</p> <p>Найвища доза, досліджена на мишах (2'000 мг/кг/добу або приблизно 6'000 мг/м<sup>2</sup>), щонайменше у 2 рази перевищує рекомендовану максимальну добову дозу для людини (4'800 мг або 2'963 мг/м<sup>2</sup>, виходячи з припущення, що середня площа поверхні тіла дорослої людини становить 1,62 м<sup>2</sup> для людини вагою 60 кг). Хоча дані щодо AUC для мишей не повідомлялися, очікується, що системна експозиція у мишей була у декілька разів кратна експозиції для людини при застосуванні максимальної добової дози 4'800 мг 5-ASA/добу. Крім того, слід враховувати знижену системну абсорбцію месалазину, що вивільняється з таблеток TP05, порівняно з рівнем системної абсорбції звичайної 5-ASA. Порівняння з педіатричними дозами показало б вищий запас безпеки (приблизно в 4 рази), враховуючи, що добові максимальні дози нижчі, ніж у дорослих.</p> <p>У дослідженні канцерогенності GLP на щурах 5-ASA вводили з їжею у добовій дозі 0 (контроль), 60, 120, 360 або 480 мг/кг/добу протягом 2 років (Sutton 1996). У дослідженні на щурах не було отримано доказів канцерогенності 5-ASA; випадки гістоцитарної саркоми/фіброзної гістіоцитоми у самців вважалися випадковою біологічною варіацією. Токсичність у щурів проявлялася або в ШКТ (виразково-запальні ураження при найвищих дозах), або в нирках [ниркові сосочки з гіперплазією уротелію, що вважається репаративною реакцією на пошкодження, спричинені 5-ASA, та набряк у самців і самок, які отримували високі дози, а також запалення (вторинне по відношенню до пошкодження) і некроз лише у самців, які отримували високі дози].</p> <p>Таким чином, висока доза, випробувана в дослідженні канцерогенності на щурах (480 мг/кг/добу або приблизно 2'880 мг/м<sup>2</sup>), подібна до максимальної рекомендованої дози для дорослих 80 мг 5-ASA/кг/добу (4'800 мг або 2'963 мг/м<sup>2</sup>), і приблизно вдвічі перевищує підтримуючу дозу для дорослих 1'481 мг/м<sup>2</sup>. Хоча ця кратність людської дози є низькою, різниця в рівнях експозиції, ймовірно, є більш значущою, враховуючи властивості таблеток TP05 порівняно з 5-ASA: системна експозиція у щурів, які отримували високі дози (AUC 168 мкг/мл*год), приблизно в 14 разів перевищувала системну експозицію людини при щоденній підтримуючій дозі 2'400 мг 5-ASA/добу (на основі повідомлень про AUC<sub>0-12 год</sub> у людей приблизно 12 мкг/мл*год після 7 щоденних доз 2'400 мг/добу).</p>
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дані не надано
додаткові дослідження	Дані не надано
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<p>У дослідженні загальної репродукції щурам вводили перорально 5-ASA у дозах до 480 мг/кг/добу (Norwich Eaton Pharmaceuticals, 1989). Смертність у групах з високими дозами була пов'язана з виразкою шлунка, шлунковою кровотечею та/або темними ерозіями в задній частині шлунка у деяких тварин при дозах 360 і 480 мг/кг/добу. Лікування 5-ASA не впливало на фертильність, вагітність, життєздатність або показники лактації, розмір приплоду, вагу цуценят або виживання цуценят; також не було виявлено впливу на кількість життєздатних плодів або резорбції в матках, некропованих на 13-й день вагітності (ДВ). При застосуванні</p>

	<p>доз до 480 мг/кг/добу не було виявлено жодних зовнішніх або внутрішніх аномалій плода, пов'язаних з 5-ASA, при застосуванні доз до 480 мг/кг/добу. NOAEL для материнської токсичності вважається 240 мг/кг/добу, а NOAEL для ембріональної токсичності вважається 480 мг/кг/добу у щурів.</p>
<p>вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток</p>	<p>У дослідженні токсичності для ембріонального та плодового розвитку на щурах тваринам перорально вводили дозу до 480 мг/кг/добу у віці від 6 до 15 тижнів (Margitich 1987). Смертність при високих дозах була пов'язана з низкою клінічних ознак, зменшенням середньої маси тіла та споживання їжі, а також випадками множинних уражень шлунка у 1 тварини. У щурів не було статистично значущих відмінностей у загальній кількості місць імплантації, жовтих тіл, втрат до або після імплантації, індексів життєздатності плода та розподілу плодів за статтю. Середня маса тіла плода була статистично достовірно знижена (<math>p &lt; 0,05</math>) у групі 480 мг/кг/добу, що є рівнем дози, яка спричиняє токсичність для матері; таким чином, зменшення маси тіла плода не вважається прямим проявом токсичності 5-ASA. У дослідженні токсичності для ембріонального розвитку кроликів ті ж рівні пероральних доз, що застосовувалися у дослідженні на щурах, не викликали жодних ознак токсичності для матері (Margitich 1987). У кроликів не було виявлено суттєвих відмінностей у середній кількості жовтих тіл, масі тіла плода, індексах життєздатності плода, резорбції, загальній кількості імплантацій, втратах до або після імплантації або розподілі плодів за статтю у кроликів. В обох дослідженнях лікування 5-ASA не впливало на частоту скелетних вад розвитку або варіацій у щурів та кроликів. NOAEL для материнської токсичності в цьому дослідженні вважався 240 мг/кг/добу в ембріофетальному дослідженні на щурах. NOAEL для ембріонально-фетального розвитку (тератогенність) вважався 480 мг/кг/добу у щурів, тоді як NOAEL як для материнської токсичності, так і для ембріонально-фетального розвитку вважався 480 мг/кг/добу у кроликів</p>
<p>ембріотоксичність</p>	<p>Будь лАСАа, дивіться розділ вище .</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p>У пери-/постнатальному дослідженні на щурах 5-ASA вводили перорально в дозах до 480 мг/кг/добу з 14-го по 21-й день після пологів (без автора, 1989). Смертельні випадки траплялися при дозах 360 і 480 мг/кг/добу і були пов'язані з ушкодженнями ШКТ, нещасними випадками при дозуванні та низкою нез'ясованих причин смерті. Зниження приросту маси тіла також спостерігалось при застосуванні високих доз. Лікування 5-ASA не впливало на пізній ембріональний розвиток, пологи, лактацію або неонатальну життєздатність. Вага цуценят у дозах 240, 360 та 480 мг/кг/добу була статистично значущо меншою при народженні та на 4-й день лактації (ДЛ) (порівняно з контрольною групою), однак без залежності від дози. На 21-й день лактації вага цуценят у групі з дозою 480 мг/кг/добу була дещо (на 4%), але статистично достовірно (<math>p &lt; 0,05</math>) нижчою, ніж у контрольній групі; цей висновок можна вважати біологічно незначущим, виходячи з величини різниці. Було зроблено висновок про відсутність впливу на загальну швидкість росту цуценят за будь-якого рівня дози. У жодного з обстежених цуценят не спостерігалось зовнішніх або внутрішніх аномалій, пов'язаних із застосуванням 5-ASA. NOAEL для материнської токсичності було визначено на рівні 240 мг/кг/добу. NOAEL для розвитку потомства було визначено на рівні 120 мг/кг/добу на основі транзитного та незначного впливу на масу тіла, що може відображати материнську токсичність</p>

	Відсутність вроджених дефектів констатовано (Ota, 1994) з посиланням на Каталог тератогенних агентів Шепарда (Shepard's Catalogue of Teratogenic Agents) (Shepard 2010).
дослідження, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дані не надано
б) місцева переносимість	<p>1. Реакції з боку шлунково-кишкового тракту У щурів спостерігалися явища, пов'язані з ШКТ, при застосуванні 5-ASA. У дослідженнях токсичності, канцерогенності та репродуктивної токсичності при одноразовому та багаторазовому введенні 5-ASA у щурів спостерігалися зміни з боку ШКТ. Зміни зазвичай складалися з некрозу, виразки та запалення і спостерігалися при дозах 360 мг/кг/добу або вище.</p> <p>Після одноразового введення собакам 6'000 мг 5-ASA (у формі таблеток, вкритих кишкоровозчинною оболонкою) у 1 тварини (що еквівалентно 577 мг/кг) спостерігалися шлункові геморагічні вогнища, але у жодній тварини в іншій групі, яка також отримувала таку ж дозу (еквівалентну 750 мг/кг), таких явищ не спостерігалося. У 12-місячних дослідженнях на собаках при застосуванні доз приблизно від 175 до 200 мг/кг/добу (5 таблеток або 2'000 мг на добу) не було виявлено місцевого подразнення шлунково-кишкового тракту (ШКТ).</p> <p>2. Реакції, що впливають на проксимальний відділ кишечника У самок собак породи бігль, які отримували перорально (двічі на день) суспензію 5-ASA (80 мг/кг/день) або фізіологічний розчин протягом 15 днів поспіль, не було виявлено грубих уражень і жодних мікроскопічних знахідок, пов'язаних з 5-ASA в стравоході, проксимальному відділі шлунка, антральному відділі або дванадцятипалій кишці (Leddin 1993), таким чином, вказуючи на те, що 5-ASA на цьому рівні дози не асоціюється з ерозіями та виразками в проксимальному відділі кишечника.</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Месалазин, лікарський засіб для лікування виразкового коліту та хвороби Крона, досліджували на антигенність на морських свинках, мишах та щурах. У тесті на активну системну анафілаксію морські свинки отримували 50 або 250 мг/кг месалазину окремо або 50 мг/кг месалазину, включеного в повний ад'ювант Фрейнда, проте жодної анафілактичної реакції не виникало. У тесті пасивної шкірної анафілаксії не було виявлено анти-месалазинових антитіл у морських свинок, сенсibilізованих 50 або 250 мг/кг месалазину або 50 мг/кг месалазину, включеного до повного ад'юванту Фрейнда, а також у мишей, сенсibilізованих 50 або 250 мг/кг месалазину або 100 мкг/гол. месалазину, включеного до гелю гідроксиду алюмінію. Отже, месалазин не має антигенної активності в умовах даного дослідження.
імунотоксичність	Антигенність 5-ASA була перевірена в тесті активної системної анафілаксії на морських свинках та в тесті пасивної шкірної анафілаксії на морських свинках (з використанням сироватки від сенсibilізованих морських свинок) та щурах (з використанням сироватки від сенсibilізованих мишей двох різних штамів) (Wada, 1994). Сенсibilізація відбувалася пероральним шляхом (загалом 15 доз 50 або 250 мг/кг у морських свинок і мишей), підшкірним шляхом (50 мг 5-ASA/кг з повним ад'ювантом Фрейнда у морських свинок) або внутрішньоочеревинним шляхом (100 мкг 5-ASA/тварину з гідроксидом алюмінію). Виклик (тобто анафілаксію) викликали за допомогою сироватки тварин (морських свинок або щурів), яким за 1 годину до цього вводили 1'000 мг 5-ASA/кг. У сенсibilізованих морських свинок і мишей титрів

	антитіл не спостерігалось. У тестах на пасивну та активну анафілаксію не було виявлено жодної позитивної реакції на 5-ASA. Таким чином, це дослідження продемонструвало, що 5-ASA, введений різними шляхами, не викликає імуногенної відповіді.
дослідження механізмів дії	Дані не надано
лікарська залежність	Дані не надано
токсичність метаболітів	Основний метаболіт 5-ASA, N-ацетил-5-ASA, не призводив до статистично значущого збільшення частоти SCE або мікроядер у лімфоцитах людини при тестових концентраціях до 8 мкг/мл (Maskau 1989).
токсичність домішок	<p>Специфікація месалазину (клас SH), отриманого від компанії Cambrex, відповідає монографії ЄФ на месалазин [04/2013:1699, у редакції 8.0]. Оскільки не всі домішки, згадані в цій монографії, пов'язані зі способом синтезу, що використовується цим виробником, деякі домішки, перелічені у відповідній монографії ЄФ. Відповідно до розділу 3.2.S.3.2, у таблиці 9 наведено перелік відомих домішок та їх граничних значень, що стосуються виробника субстанції Cambrex. Ця специфікація придатна для контролю якості лікарської субстанції (клас SH), що підтверджено сертифікатом CEP 2004-093, наданим Європейською директивою з якості лікарських засобів та охорони здоров'я (EDQM). Межа 0,05% для будь-якої іншої домішки є нижчою за кваліфікаційний поріг, передбачений ICH M7.</p> <p>Специфікація месалазину, отриманого від PharmaZell, відповідає монографії ЄФ на месалазин [04/2013:1699, у редакції 8.0]. Оскільки не всі домішки, згадані в цій монографії, пов'язані зі способом синтезу, що використовується цим виробником, деякі домішки, перелічені у відповідній монографії ЄФ. Відповідно до розділу 3.2.S.3.2, у таблиці 10 наведено перелік відомих домішок та їх граничних значень, що стосуються виробника субстанції PharmaZell. Специфікація придатна для контролю якості лікарської субстанції (клас SH), що підтверджено сертифікатом CEP 2003-203, виданим EDQM. Межа 0,05% для будь-якої іншої домішки є нижчою за кваліфікаційний поріг, передбачений ICH M7.</p>
інше	<p>Потенційна здатність саліцилатів викликати нефротоксичність добре задокументована, включаючи виникнення ниркового папілярного некрозу після багаторазового перорального введення 5-ASA шурам лінії Спрег-Доулі. Подальші дослідження були проведені для оцінки нефротоксичного потенціалу 5-ASA.</p> <p>В одному дослідженні самкам безпородних щурів (n = 60) вводили 5-ASA у вигляді одноразової внутрішньовенної ін'єкції у дозах 0 (фізіологічний розчин), 214, 429 або 873 мг/кг (Calder, 1972). Введення 5-ASA асоціювалося з некрозом проксимальних звивистих каналців (13 тварин) і ниркових сосочків (23 з 60 тварин); хоча рівні доз, пов'язані з цими токсичними ефектами, не були визначені в опублікованому звіті, було відзначено, що тяжкість пошкодження не була послідовно пов'язана з дозою. Пошкодження папілярного епітелію все ще було очевидним у тварин, яких було принесено в жертву після 2-тижневого періоду спостереження. Слід зазначити, що шлях введення дози, використаний у цьому дослідженні, не відповідає передбачуваному клінічному шляху (тобто пероральному). Дані з опублікованої наукової літератури вказують на те, що пацієнти із ЗЗК, які отримують лікування 5-ASA, мають підвищений ризик розвитку ниркових захворювань, однак частота їх виникнення є низькою і не залежить від дози; пацієнти, які застосовували месалазин або сульфасалазин,</p>


	<p>мали зіставні ризики розвитку ниркових явищ (Van Staa 2004).</p> <p>Нефротоксичність 5-ASA також досліджували на щурах лінії Fischer 344, Lister-Hooded та Sprague-Dawley після внутрішньовенного введення 600 мг 5-ASA/кг (Lundberg 1995). З цих штамів самці Sprague-Dawley були найбільш сприйнятливими до індукції нефротоксичності. Автори припустили, що низький рівень 5-ASA у плазмі крові може бути важливим для уникнення нефротоксичності у пацієнтів з ВК.</p> <p><b>Дослідження офтальмологічної токсичності</b></p> <p>В однорічному дослідженні пероральної токсичності у собак офтальмоскопічне обстеження підтвердило наявність мукоїдного кон'юнктивіту у 1 кобеля та 1 самки (при дозі 108 мг 5-ASA/кг/добу) та у 1 самки (при дозі 180 мг 5-ASA/кг/добу), що вважалося пов'язаним з лікуванням. ЗЗО - це запальне захворювання очей, відносно поширене серед собак з частотою 3,4% (Barnett and Joseph 1987). У спеціальному дослідженні, проведеному з метою вивчення потенціалу розвитку ЗЗО у собак, які отримували дозу 5-ASA, собаки породи бігль отримували перорально дозу до 100 мг/кг/добу протягом 52 тижнів (Barnett and Joseph 1987). Вперше ЗЗО було діагностоване на 22-му тижні дослідження і згодом прогресував як за частотою виникнення, так і за ступенем тяжкості. Наприкінці дослідження у 1 чоловіка та 3 жінок, які отримували 100 мг/кг/добу, 1 жінки - 60 мг/кг/добу та 3 жінок - 40 мг/кг/добу, було діагностовано ЗЗО, без жодних доказів залежності від дози. Не було повідомлень про те, що 5-ASA спричиняв очні ураження такого типу у людей. Ймовірно, що собака не є прогностичною моделлю для людини щодо індукції ЗЗО 5-ASA.</p>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Протизапальна дія 5-ASA зумовлена багатьма фармакологічними ефектами. Абсорбція 5-ASA з таблеток TP05 затримується і, можливо, є неповною, що гарантує, що 5-ASA досягає своєї терапевтичної мішені в кишечнику і може чинити свою дію місцево, за бажанням. 5-ASA метаболізується до N-ацетил-5-ASA і виводиться переважно з сечею. Фармакологічні дослідження з безпеки не продемонстрували специфічного ризику для пацієнтів при застосуванні препарату у відповідних дозах. Прийнятний терапевтичний індекс був встановлений за допомогою адекватно спланованих токсикологічних досліджень. Безперервне застосування лікарського засобу протягом понад трьох десятиліть до лютого 2015 року призвело до того, що кумулятивна експозиція лікарського засобу для пацієнтів становила понад 2,5 млн років при застосуванні добової дози 1,5 г месалазину, визначеної ВООЗ.</p> <p>Це, разом із доброю клінічною переносимістю (див. модуль 2.7.4) та ефективністю (див. модуль 2.7.3), підтверджує доцільність застосування таблеток TP05 у пацієнтів з ВК відповідно до запропонованої інформації для призначення.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p><i>Медселекція</i> (підпис)</p> <p><i>Селекція</i> (ПІБ)</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 № - Пілотне дослідження 8

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Месалазин, TP05, Асакол 1600 мг
2. Заявник	Тілотс Фарма АГ Баслерштрассе 15 4310 Райнфельден Швейцарія
3. Виробник	Тілотс Фарма АГ
4. Проведені дослідження:	■ так    ні    якщо ні, надайте обґрунтування
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Месалазин
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Спостереження таблеток у випорожненнях після перорального прийому 3 таблеток TP05 один раз на добу, відкрите дослідження, два центри
6. Фаза клінічного випробування	Пілотне дослідження, TP05 було розроблено як розширення лінійки затверджених таблеток 400 мг та 800 мг
7. Період проведення клінічного випробування	з 27 лютого 2013 року по 03 червня 2013 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Швейцарія та Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 16 фактично: 12
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього пілотного дослідження було оцінити, чи призводить прийом 3 таблеток TP05 (двох різних прототипів покриттів) один раз на день (з 1-го по 3-й день) до екскреції нерозчинених або частково розчинених таблеток з калом.
11. Дизайн клінічного випробування	Це відкрите двоцентрове пілотне дослідження за участю 12 пацієнтів з виразковим колітом (ВК) легкого ступеня активності.
12. Основні критерії включення	1. Чоловіки або невагітні жінки, які не годують груддю, віком від 18 до 55 років Жінки дітородного віку повинні мати негативний сироватковий тест на вагітність до початку прийому досліджуваного препарату та використовувати гормональні (пероральні, імплантовані або ін'єкційні) або бар'єрні

	<p>методи контрацепції, імплантовані або ін'єкційні) або подвійний бар'єрний метод контрацепції протягом усього дослідження. Жінки, які не можуть мати дітей, повинні мати відповідну документацію в первинних документах (наприклад, перев'язка маткових труб, гістеректомія або постменопаузальний період [визначається як мінімум один рік з моменту останньої менструації]).</p> <p>2. Пацієнти з ВК, у випорожненнях яких протягом останнього тижня з'являлися прожилки крові.</p> <p>3. Пацієнти з ВК з частотою випорожнень 1-2/добу &gt; норми.</p> <p>4. Пацієнти з ВК, активність захворювання яких лікуючий гастроентеролог оцінює як легку.</p> <p>5. Здатність пацієнта повноцінно брати участь у всіх аспектах цього клінічного випробування.</p> <p>6. Письмова інформована згода має бути отримана та задокументована.</p>																								
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуване лікування складалося з таблеток месалазину по 1600 мг (TR05 F або TR05 G). Досліджуваний лікарський засіб приймали перорально по три таблетки три дні поспіль, приблизно за годину до сніданку (загальна доза = 9 таблеток або 14,4 г месалазину).																								
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується																								
15. Супутня терапія	Не застосовується																								
16. Критерії оцінки ефективності	Кількість таблеток, що з'являються у випорожненнях.																								
17. Критерії оцінки безпеки	За чотири-сім (4-7) днів до початку прийому таблеток TR05 було взято зразки крові (2 пробірки) та сечі для аналізу з метою виключення основних відхилень (див. лабораторні відхилення в розділі "Критерії виключення"), що вказують на основне та досі не виявлене захворювання. З метою безпеки зразки крові (2 пробірки) та сечі були відібрані через 2 тижні після прийому останньої дози досліджуваного лікарського засобу.																								
18. Статистичні методи	Не застосовується																								
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Препарат F</th> <th>Препарат G</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Вік</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середній</td> <td>43</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>Мінімальний</td> <td>19</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Максимальний</td> <td>53</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td><b>Стать</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Чоловіча</td> <td>4</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Жіноча</td> <td>5</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>		Препарат F	Препарат G	<b>Вік</b>			Середній	43	28	Мінімальний	19	21	Максимальний	53	31	<b>Стать</b>			Чоловіча	4	2	Жіноча	5	1
	Препарат F	Препарат G																							
<b>Вік</b>																									
Середній	43	28																							
Мінімальний	19	21																							
Максимальний	53	31																							
<b>Стать</b>																									
Чоловіча	4	2																							
Жіноча	5	1																							
20. Результати ефективності	Загалом 72 таблетки препарату F прийняли 8 досліджуваних і 27 таблеток препарату G прийняли 3 досліджуваних протягом трьох днів поспіль. Результати 8 досліджуваних, які приймали препарат F, і 3 досліджуваних, які приймали препарат G, можна було оцінити. Один учасник був втрачений для подальшого спостереження (806F). З 99 прийнятих																								


21. Результати безпеки	<p>таблеток 0 виявилися цілими у випорожненнях.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Препарати</th> <th>F</th> <th>G</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Будь-які небажані явища</td> <td>11</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Тяжкі небажані явища</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Помірні та модеровані заходи</td> <td>10</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Серйозні небажані явища</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Небажані явища, що призводять до припинення прийому лікарського засобу</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Смерті</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Серйозні небажані явища: пацієнт 804F: камінь у нирках, легкого ступеня, пацієнти отримували Петидин HCL та Новалгін і одужали. Подія не була пов'язана з лікуванням у дослідженні.</p>	Препарати	F	G	Будь-які небажані явища	11	1	Тяжкі небажані явища	0	0	Помірні та модеровані заходи	10	1	Серйозні небажані явища	1	0	Небажані явища, що призводять до припинення прийому лікарського засобу	0	0	Смерті	0	0
Препарати	F	G																				
Будь-які небажані явища	11	1																				
Тяжкі небажані явища	0	0																				
Помірні та модеровані заходи	10	1																				
Серйозні небажані явища	1	0																				
Небажані явища, що призводять до припинення прийому лікарського засобу	0	0																				
Смерті	0	0																				
22. Висновок (заклучення)	<p>В одного з 11 учасників (один був втрачений для подальшого спостереження) виникло серйозне побічне явище, а у 7 учасників - 11 побічних явищ. Усі побічні реакції були легкого та помірного ступеня тяжкості та виникали протягом одного дня кожна. Всі учасники повністю одужали. Дослідження було відкритим, без жодного препарату порівняння.</p> <p>Нуль цілих таблеток було виведено з організму досліджуваної популяції, яка загалом прийняла 99 таблеток (72 таблетки препарату F, 27 таблеток препарату G) протягом трьох днів.</p>																					
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p><i>Медична компанія</i> <i>Сервіс-Фарма</i></p> <p><i>Александр Р. В.</i> (ПІВ)</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 № TP0502

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Месалазин, TP05, Асакол 1600 мг
2. Заявник	Тілотс Фарма АГ Баслерштрассе 15 4310 Райнфельден  Швейцарія
3. Виробник	Тілотс Фарма АГ
4. Проведені дослідження:	■ так    ні    якщо ні, надайте обґрунтування
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Месалазин
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	TP0502: Відкрите одноцентрове фармако-сцинтиграфічне дослідження I фази за участю здорових добровольців та пацієнтів з активним виразковим колітом з радіоактивною міткою TP05 для оцінки профілів шлунково-кишкового транзиту та вивільнення двох різних лікарських форм.  Поправка 1: Оцінити характеристики вивільнення <i>in vivo</i> однієї [1] формули покриття TP05-таблетки в ШКТ у порівнянні з двома [2] формулами в основному дослідженні
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	02 жовтня 2012 - 27 січня 2013
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	1 навчальний центр у Базелі, Швейцарія.
9. Кількість досліджуваних	18 запланованих (17 залучених) в оригінальному дослідженні з тестування 2 препаратів. Поправкою до протоколу було включено додатково 9 пацієнтів/суб'єктів, коли було додано третю формулу.  Усі 26 суб'єктів/пацієнтів завершили дослідження. Месалазин був присутній у крові одного учасника на початковому етапі дослідження, тому окремий фармакокінетичний аналіз був проведений без урахування цього учасника (502122, препарат H).
10. Мета та вторинні цілі клінічного	Початкова мета дослідження (TP0502) полягала в оцінці характеристик вивільнення <i>in vivo</i> 2 різних

випробування	<p>рецептур покриття таблеток TP05 по 1600 мг у шлунково-кишковому тракті з особливим акцентом на порівнянні впливу відмінностей у шорсткості покриття та виробничих процесах для TP05 на шлунково-кишковий транзит та профілі вивільнення.</p> <p>Поправка (17 вересня 2012 року) включала третю формулу для оцінки (TP0502/A).</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите одноцентрове дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові особи (19) та пацієнти (7) з неспецифічним виразковим колітом легкого ступеня активності, віком від 18 до 55 років, здатні повноцінно брати участь у цьому дослідженні та добровільно підписати інформовану згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Пероральне введення одноразової радіоактивно міченої дози наступних 3 препаратів TP05:</p> <p>Препарат А: 1600 мг TP05 таблетка</p> <p>Препарат В: 1600 мг TP05 таблетка</p> <p>Препарат Н: 1600 мг TP05 таблетка</p> <p><b>Тривалість лікування:</b> 1 таблетка призначається вранці першого дня пацієнтам/досліджуваним, які постили з опівночі напередодні першого дня.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	<p>Здорові суб'єкти повинні були утримуватися від безрецептурних та рецептурних ліків (включаючи проносні, вітаміни, натуральні та рослинні засоби) між скринінговим візитом (візит 1) та завершенням дослідження. Дозволявся епізодичний прийом парацетамолу (максимум 1 г протягом 24 годин) або ацетилсаліцилової кислоти.</p> <p>Пацієнтам було дозволено приймати інші препарати, якщо вони не мали прямого фармакологічного впливу на моторику та консистенцію випорожнень. Пероральний або ректальний месалазин не дозволявся в день лікування.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, ЕКГ, фізикальне обстеження, життєві показники, клінічні лабораторні дослідження
18. Статистичні методи	<p>Усі фармакокінетичні змінні плазми (нормально та логнормально розподілені) були узагальнені з використанням середнього арифметичного та геометричного значень, мінімуму, медіани, максимуму, SD та коефіцієнта варіації (CV%) геометричного середнього.</p> <p>Фармакокінетичні показники сечі були узагальнені з використанням середнього арифметичного, SD, мінімуму, медіани, максимуму та CV%.</p> <p>Лікарські засоби порівнювали шляхом розрахунку середньгеометричних співвідношень та 90% довірчих інтервалів для основних фармакокінетичних змінних, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-48h</sub> та C<sub>max</sub>.</p> <p>Сцинтиграфічні дані були представлені у вигляді</p>

	<p>середнього значення (<math>\pm</math> стандартне відхилення) або медіани та кuartилів, а міжгрупові або часові інтервали оцінювалися за допомогою точного критерію Фішера або критерію Крускала-Уолліса. Морфологія калу була представлена у вигляді медіани та кuartилів, а міжгрупові відмінності оцінювалися за критерієм Крускала-Уолліса.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Загалом у дослідженні взяли участь 26 осіб, які пройшли оцінку та завершили дослідження. З них перші 9 осіб отримували препарат А (6 здорових добровольців та 3 пацієнти), наступні 8 осіб отримували препарат В (6 здорових добровольців та 2 пацієнти), а останні 9 осіб отримували препарат Н (6 здорових добровольців та 2 пацієнти).</p> <p>Середній вік (<math>\pm</math>SD) становив 27,10 (<math>\pm</math>4,91), 33,34 (<math>\pm</math>12,25) та 26,00 (<math>\pm</math>2,35) років для здорових осіб, які отримували препарат А (50:50 напіворганічний), препарат В (70:30 напіворганічний) та препарат Н (70:30 водний), відповідно, і варіював від 21,5 до 50,6 років. Середній вік (<math>\pm</math>SD) становив 43,65 (<math>\pm</math>10,48), 37,85 (<math>\pm</math>13,49) і 28,21 (<math>\pm</math>2,61) років для пацієнтів, які отримували препарати А, В і Н, відповідно, і варіював від 26,4 до 52,8 років. З 26 учасників 26 (100%) були білими, а 15 (57,7%) – чоловіками.</p>
20. Результати ефективності	Не застосовується
21. Результати безпеки	<p>Вісім (88,9%), чотири (50%) та п'ять (55,6%) здорових осіб або пацієнтів, які отримували препарати А, В або Н, повідомили щонайменше про одне небажане явище (НЯ), з яких 6 (препарат А: 66,7%), 4 (препарат В: 50%) та 2 (препарат Н: 22,2%) були пов'язані з прийомом досліджуваного лікарського засобу відповідно. Про серйозні небажані явища (НЯ) повідомив один (11,1%) здоровий суб'єкт, який отримував препарат Н. Найчастішим НЯ був головний біль, про який повідомили 7 з 9 суб'єктів/пацієнтів (77,8%), які отримували препарат А, 4 з 8, які отримували препарат В (50,0%), і 3 з 9 (33,3%), які отримували препарат Н. Всі головні болі були легкого або помірною ступеня тяжкості.</p>
22. Висновок (заклучення)	Всі три препарати TP05 мають схожі фармакокінетичні та сцинтиграфічні властивості і є безпечними для людини.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p><i>Сербвіс-Фарма</i></p> <p>(підпис)</p> <p><i>Сербвіс-Фарма</i></p> <p>(ПІБ)</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 № TP0503 Частина I

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Месалазин, TP05, Асакол 1600 мг
2. Заявник	Тілотс Фарма АГ Баслерштрассе 15 4310 Райнфельден Швейцарія
3. Виробник	Тілотс Фарма АГ
4. Проведені дослідження:	■ так    ні    якщо ні, надайте обґрунтування
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Месалазин
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	TP0503: Рандомізоване активно-контрольоване подвійне сліпе та відкрите розширене дослідження для оцінки ефективності, довгострокової безпеки та переносимості препарату TP05 3,2 г/добу для лікування активного виразкового коліту (ВК). Частина I: Рандомізована активно-контрольована подвійна сліпа індукція  NCT01903252 EudraCT №: 2013-000366-11
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	15.07.2013-26.10.2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Білорусь, Бельгія, Болгарія, Канада, Чеська Республіка, Данія, Фінляндія, Франція, Угорщина, Ірландія, Латвія, Литва, Норвегія, Польща, Румунія, Росія, Сербія, Словаччина, Іспанія, Швеція, Україна та Велика Британія
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 800 фактично: 817
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Індукція - основна мета Основною метою індукційної фази було визначити, чи не поступається 8-тижневе лікування 3,2 г/добу TP05 3,2 г/добу Асаколу в індукованні клінічної та ендоскопічної ремісії (оцінка $\leq 2$ балів за шкалою Мейо, при цьому жоден окремих показник не перевищує 1 бал).

	<p>Вторинними цілями цього дослідження були оцінка неперевершеності TP05 в індукуванні:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ендоскопічна ремісія (ендоскопічний субрезультат 0) на 8-му тижні</li> <li>- ендоскопічна відповідь на 8-му тижні (зниження ендоскопічного субрезультату за шкалою Мейо щонайменше на 1)</li> <li>- клінічна ремісія на 8-му тижні (0 балів як за частоту випорожнень, так і за ректальні кровотечі)</li> <li>- субрезультат ректальної кровотечі 0 на 8-му тижні</li> <li>- клінічна та ендоскопічна відповідь на 8-му тижні</li> <li>- клінічна ремісія на 12-му тижні</li> <li>- клінічна відповідь на 12-му тижні</li> <li>- субрезультат ректальної кровотечі 0 на 12-му тижні</li> <li>- клінічна ремісія як на 8-му, так і на 12-му тижні</li> <li>- клінічна відповідь як на 8-му, так і на 12-му тижні</li> <li>- зміни за шкалою Мейо на 8-му тижні та зміни за шкалою PMCS на 8-му та 12-му тижнях відповідно</li> <li>- зміни ректальної кровотечі та частоти випорожнень на 8-му та 12-му тижнях</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було рандомізоване, подвійне сліпе, активно-контрольоване, багатоцентрове, неперехресне дослідження 3 фази для оцінки безпеки та ефективності 3,2 г TP05 на добу в порівнянні з 3,2 г на добу Асаколу з відкритим продовженням для оцінки довгострокової безпеки та переносимості TP05, що застосовувався протягом 26 тижнів.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Критерії відбору:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Чоловіки або невагітні жінки, які не годують груддю, віком від 18 років. Жінки з репродуктивним потенціалом повинні мати негативний сироватковий тест на вагітність до рандомізації та використовувати гормональні (пероральні, імплантовані або ін'єкційні) або бар'єрні методи контролю народжуваності протягом усього дослідження. Жінки, які не можуть мати дітей, повинні мати відповідну документацію у первинній медичній документації (наприклад, перев'язка маткових труб, гістеректомія або постменопаузальний період [визначається як мінімум один рік з моменту останньої менструації]).</li> <li>(2) Задokumentований діагноз ВК: діагноз ВК базувався на оцінці дослідника та був доступний під час рандомізації.</li> <li>(3) Активний ВК визначається за допомогою:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Оцінка за шкалою Мейо <math>\geq 5</math></li> <li>b. Оцінка компонента сигмоїдоскопії <math>\geq 2</math>, підтверджена центральним оглядом та</li> <li>c. Оцінка компонента ректальної кровотечі <math>\geq 1</math></li> </ol> </li> <li>(4) Здатність суб'єкта повноцінно брати участь у всіх аспектах цього клінічного випробування.</li> <li>(5) Письмова інформована згода має бути отримана та задokumentована.</li> </ol>

Індукційна фаза - Основні критерії для виключення включають:

Досліджувані, які демонструють будь-яку з наступних ознак, повинні бути виключені з дослідження:

(1) Тяжкий перебіг ВК визначається за такими критеріями:

≥ 6 кров'янистих випорожнень на добу з одним або декількома з наступних симптомів:

a. температура в ротовій порожнині > 37,8°C або > 100,0°F

b. пульс > 90 уд/хв

c. гемоглобін < 10 г/дл

(2) Проктит: дистальне захворювання, що охоплює лише пряму кишку, тобто захворювання, що поширюється на відстань менше 15 см від анального отвору.

(3) Лікування пероральним месаламіном у дозі > 2,5 г/добу протягом 4 тижнів до рандомізації. Перед дослідженням терапія месаламіном у дозі 2,5 г/добу або менше повинна бути припинена на Візиті 2.

(4) Лікування ректальним месаламіном протягом 2 тижнів до рандомізації

(5) Лікування системними або ректальними стероїдами протягом 4 тижнів до рандомізації.

(6) Лікування імунодепресантами протягом 6 тижнів до рандомізації.

(7) Лікування інфліксимабом або іншими біологічними лікарськими засобами протягом 3 місяців до рандомізації.

(8) Лікування антибіотиками протягом 7 днів до рандомізації.

(9) Лікування протидіарейними засобами протягом 7 днів до рандомізації.

(10) Лікування нікотинним пластиром протягом 7 днів до рандомізації.

(11) Отримували будь-який досліджуваний препарат протягом 30 днів до рандомізації.

(12) Колектомія або часткова колектомія в анамнезі.

(13) Явна дисплазія в біопсії товстої кишки в анамнезі.

(14) Хвороба Крона.

(15) Негайний або значний ризик токсичного мегаколону.

(16) Відомі порушення згортання крові.

(17) Підвищена чутливість до саліцилатів, аспірину, сульфасалазину або 5-ASA.


(18) Креатинін сироватки крові > 1,5 рази вище верхньої межі норми.

(19) Аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), загальний білірубін або лужна фосфатаза > 2 рази вище верхньої межі норми.

(20) Серйозне основне захворювання, відмінне від ВК, яке, на думку дослідника, може вплинути на здатність суб'єкта повноцінно брати участь у дослідженні.

(21) Зловживання алкоголем або наркотиками в анамнезі, яке, на думку дослідника, може вплинути на здатність суб'єкта дотримуватися процедур дослідження.

	(22) Кал позитивний на токсин <i>Clostridium difficile</i> . (23) Вагітні або жінки, що годують груддю. (24) Попередній запис на дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	3,2 г/день TP05 (дві таблетки по 1600 мг один раз на день)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	3,2 г/день Асакол (чотири таблетки по 400 мг вранці та чотири таблетки по 400 мг ввечері)
15. Супутня терапія	Рецептурні та безрецептурні лікарські засоби, отримані суб'єктом після скринінгу, реєструвалися в CRF. Під час участі в дослідженні пацієнтів просили не приймати ліки, які були заборонені при рандомізації, за винятком антибіотиків для лікування захворювань, не пов'язаних з ВК. Суб'єкти, які потребували початку прийому заборонених ліків, вважалися такими, що не досягли успіху в лікуванні, і були виведені з дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	<b>Критерії оцінювання:</b> <b>Ефективність:</b> Оцінка ефективності включала гнучку сигмоїдоскопію, шкалу Мейо та часткову шкалу Мейо, опитувальник SF-36, EQ-5D, WPAI-UC, рейтинги глобальної оцінки пацієнта та лікаря, а також вимірювання рівня кальпротектину у фекаліях.
17. Критерії оцінки безпеки	<b>Безпека:</b> Оцінка безпеки включала документування небажаних явищ, фізикальні обстеження, життєво важливі показники, клінічні лабораторні дослідження (гематологія, хімія, аналіз сечі) та скринінг на <i>C. difficile</i> .
18. Статистичні методи	<b>Статистичні методи:</b> Для первинної кінцевої точки, клінічної та ендоскопічної ремісії, визначеної як оцінка за шкалою Мейо $\leq 2$ балів без оцінки за окремими компонентами $>1$ бала на 8-му тижні, був побудований двосторонній 95% довірчий інтервал щодо різниці в пропорціях між двома групами (TP05 мінус Асакол). Якби нижня межа довірчого інтервалу становила не більше -10%, можна було б зробити висновок, що лікування TP05 не поступається Асаколу в індуванні клінічної та ендоскопічної ремісії Десять попередньо відібраних вторинних кінцевих точок ремісії та відповіді також були оцінені на відсутність переваг з використанням двосторонніх 95% довірчих інтервалів щодо відмінностей у пропорціях. Для інших вторинних кінцевих точок були побудовані двосторонні 95% довірчі інтервали, а міжгрупові відмінності порівнювалися за допомогою тестів хі-квадрат для дихотомічних кінцевих точок і коваріаційного аналізу для вторинних кінцевих точок.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні характеристики учасників аналізу SAF, включаючи вік, стать, етнічне походження, зріст, вагу, ІМТ, часткові бали за шкалою Мейо, бали за шкалою Мейо, статус куріння, нікотинову терапію та ургентність, наведені в таблиці 11.1. Середній вік становив 43,97 та 43,31 року для груп лікування TP05 та Асаколом відповідно і коливався від 18,1 до 82,1 року. Більшість пацієнтів (93,5%) були білими, 57,3% -

	<p>чоловіками. Середній ІМТ для цієї групи пацієнтів становив 25,16. Загалом 58 осіб (7,1%) були теперішніми курцями. На початковому етапі середній бал за шкалою Мейо становив 7,7 та 7,6 для груп лікування ТР05 та Асаколом відповідно.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Первинні результати ефективності</b> Клінічна та ендоскопічна ремісія на 8-му тижні Показники клінічної та ендоскопічної ремісії за даними аналізу ПП становили 22,2% та 24,6% у групах ТР05 та Асаколу відповідно, з різницею у -2,4%. 95% двосторонній довірчий інтервал цієї різниці становив від -8,4% до 3,5%, а пов'язане з цим значення р неперевикнення становило 0,006. Коли результати були скориговані на вихідні характеристики, різниця між групами становила -0,6% з 95% двостороннім довірчим інтервалом від -7,1% до 6,0%. Було також встановлено, що ТР05 не поступається Асаколу в наборі аналізу ІТТ. Різниця між групами в Україні та Західному регіоні відповідає критерію неспівпадіння. За винятком Східної Європи, де різниця становила -17,5% (95% ДІ від -28,7% до -5,7%), довірчі інтервали для всіх регіонів дорівнювали нулю. Не було виявлено жодних ознак якісної взаємодії (p=0,460, двосторонній тест Гейла Саймона).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><b>Небажані явища:</b> У цьому дослідженні у 141 учасника, який приймав ТР05, та 123 учасників, які приймали Асакол, виникли ТЕАЕ. ТЕАЕ призвели до припинення прийому досліджуваного препарату у 50 осіб, 27 осіб, які отримували ТР05, та 23 особи, які отримували Асакол. Найчастішим випадком ТЕАЕ було погіршення перебігу ВК, яке спостерігалось у 27 осіб, які отримували ТР05, та у 22 осіб, які отримували Асакол. Погіршення перебігу ВХ вважалось помірним за ступенем тяжкості у 16 осіб, які отримували ТР05, та 17 осіб, які отримували Асакол, і тяжким у 7 осіб, які отримували ТР05, та 4 осіб, які отримували Асакол, відповідно.</p> <p><b>Летальні випадки:</b> Під час дослідження не було зафіксовано жодного летального випадку.</p> <p><b>Серйозні небажані явища:</b> Всього у 15 (1,8%) пацієнтів було зареєстровано 17 СНЯ. З цих 17 СНЯ дев'ять спостерігались у групі ТР05 і вісім - у групі Асаколу. Найчастішим небажаним явищем було погіршення перебігу виразкового коліту.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>ТР05 (3,2 г/добу) не поступався Асаколу (3,2 г/добу) у лікуванні ВК від легкої до помірно активної форми. Профілі безпеки були подібними як для ТР05, так і для Асаколу.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення) <i>Медсировсскіе се референс</i></p>	<p><i>С.М.</i> (підпис) <i>С.В.С.</i> (ПІБ)</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 № TP0503 Частина II


1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Месалазин, TP05, Асакол 1600 мг
2. Заявник	Тілотс Фарма АГ Баслерштрассе 15 4310 Райнфельден Швейцарія
3. Виробник	Тілотс Фарма АГ
4. Проведені дослідження:	■ так    ні    якщо ні, надайте обґрунтування
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Месалазин
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	TP0503: Рандомізоване активно-контрольоване подвійне сліпе та відкрите розширене дослідження для оцінки ефективності, довгострокової безпеки та переносимості препарату TP05 3,2 г/добу для лікування активного виразкового коліту (ВК). Частина II. Відкрите розширене дослідження (OLE) NCT01903252 EudraCT №: 2013-000366-11
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	18.09.2013-17.05.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	112 центрів залучили учасників до подвійного сліпого рандомізованого індукційного дослідження (DBRI), в якому також брали участь досліджувані OLE: Білорусь, Бельгія, Болгарія, Канада, Чехія, Данія, Фінляндія, Франція, Угорщина, Ірландія, Латвія, Литва, Норвегія, Польща, Румунія, Росія, Сербія, Словаччина, Іспанія, Швеція, Україна та Сполучене Королівство.
9. Кількість досліджуваних	817 пацієнтів, які отримували лікування у фазі DBRI, були оцінені для набору аналізу безпеки DBRI та OLE (SAF). З цих 817 суб'єктів 727 увійшли до відкритого продовженого дослідження (OLE) і були оцінені для аналізу ефективності та безпеки. Оскільки це дослідження було відкритим продовженням, всі суб'єкти, які увійшли в OLE, були включені в аналіз, і, таким чином, популяція на протокол (PP) не визначена.
10. Мета та вторинні цілі клінічного	<b>Objectives:</b> Відкрите розширене дослідження -

випробування	<p><b>Першочергова ціль:</b> Основною метою відкритого розширеного дослідження (OLE) було оцінити безпеку та переносимість препарату TP05 протягом 26-тижневого періоду у пацієнтів, які досягли ендоскопічної та клінічної ремісії або продемонстрували відповідь під час початкової фази дослідження TP0503. Підтримання клінічної ремісії за допомогою TP05 також оцінювалося шляхом визначення частки пацієнтів у стані клінічної ремісії під час останнього візиту.</p> <p><b>Відкрите розширене дослідження – Вторинна ціль</b> Вторинною метою цього дослідження було оцінити, чи підвищення дози TP05 до 4,8 г/добу є ефективним для індукції ремісії у пацієнтів, які не відповіли ні на Асакол, ні на TP05 під час подвійної сліпої рандомізованої фази індукційної фази (DBRI). Якість життя також оцінювали за допомогою короткого опитувальника з 36 пунктів (SF-36), Європейського опитувальника якості життя - 5 вимірів (EQ-5D), індексу продуктивності праці - UC (WPAI-UC), суб'єктивної оцінки (SGA) та глобальної оцінки лікарем (PGA). Проведено дослідницький аналіз потенційних зв'язків між характеристиками пацієнтів та клінічною ремісією, а також АЕ або САЕ, а також взаємозв'язку між рівнем фекального кальпротектину та тяжкістю перебігу НБК..</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите
12. Основні критерії включення	<p>Подвійна сліпа рандомізована індукційна фаза Основні критерії включення та виключення для етапу DBRI цього дослідження наведені в резюме до Частини I цього звіту. OLE - Основні критерії для включення: (1) Відвідування візиту на 8-му тижні та завершення оцінки активності захворювання до зарахування в OLE на 12-му тижні (респонденти або ремітери) або на 8-му тижні (нереспонденти). (2) Щонайменше 75% дотримання режиму прийому досліджуваних препаратів у фазі DBRI. OLE – Критерій виключення: (1) Вихід з етапу DBRI до візиту на 8-му тижні.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Ремітери після подвійної сліпої рандомізованої індукції (DBRI): 1,6 г/добу відкритого препарату TP05 (одна таблетка, один раз на добу), починаючи з 12-го тижня. Респонденти після DBRI: 3,2 г/добу відкритої етикетки TP05 (дві таблетки, один раз на добу), починаючи з 12-го тижня. Особи, які не відповіли після DBRI: 4,8 г/день відкритої етикетки TP05 (три таблетки один раз на день), починаючи з 8-го тижня. Всі таблетки приймали перорально вранці</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується

15. Супутня терапія	Рецептурні та безрецептурні лікарські засоби, отримані суб'єктом під час OLE, реєструвалися в CRF. Суб'єктів просили не приймати ліки, які були заборонені при рандомізації під час участі в дослідженні, за винятком антибіотиків для лікування захворювань, не пов'язаних з ВК. Суб'єкти, які потребували початку прийому заборонених ліків, вважалися такими, що не досягли успіху в лікуванні, і були виведені з дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність: Оцінка ефективності включала гнучку сигмоїдоскопію, оцінку за шкалою Мейо та часткову клінічну оцінку за шкалою Мейо (PMCS), SF-36, EQ-5D, WPAI-UC, SGA та PGA, а також вимірювання рівня кальпротектину у фекаліях.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: Оцінка безпеки включала документування небажаних явищ, фізичний огляд, показники життєдіяльності та клінічні лабораторні дослідження (гематологія, біохімія, аналіз сечі).
18. Статистичні методи	<p><b>OLE Розширена індукція</b> Для дихотомічних кінцевих точок 16-го тижня повідомлялося про кількість та відсоток учасників, які досягли кінцевих точок, разом з відповідними 95% довірчими інтервалами (ДІ). Досліджувані, які припинили участь у дослідженні, вважаються такими, що не відповіли. Для обраних дихотомічних кінцевих точок було проведено кілька аналізів підгруп. Для безперервних вторинних кінцевих точок наведено описову статистику, включаючи 95% ДІ, для кінцевих точок на початку фази розширеної індукції OLE та на 16-му тижні, а також для зміни.</p> <p><b>OLE Підтримуюча доза</b> Для категоричних кінцевих точок Тижня 38, включаючи клінічну ремісію Тижня 38, оцінювали частоту та відсоток суб'єктів, а також 95% ДІ для всіх учасників та для трьох груп стартових доз окремо. Для обраних дихотомічних кінцевих точок було проведено кілька підгрупових аналізів. Для безперервних кінцевих точок була представлена описова статистика, включаючи середні значення, стандартні відхилення та 95% довірчі інтервали, для початку фази підтримуючої терапії, 38-го тижня та для змін протягом фази підтримуючої терапії. Для клінічної ремісії на 38-му тижні була проведена логістична регресія, яка оцінювала різні демографічні характеристики та характеристики захворювання, виміряні на 0-му тижні. Аналогічно, були виконані лінійні регресійні моделі для рівнів кальпротектину у фекаліях та змін у SF-36 (PCS та MCS), EQ-5D, WPAI-UC, SGA та PGA, щоб дослідити їх зв'язок з різними демографічними характеристиками та характеристиками захворювання на Тижні 0.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Двісті сорок три досліджувані, які не досягли принаймні клінічної та ендоскопічної відповіді на 3,2 г/добу TP05 або Асакол на 8-му тижні фази DBRI, увійшли у фазу розширеної індукції OLE з дозою TP05 4,8 г/добу (табл. 11.1). Більшість досліджуваних, які увійшли у фазу розширеної індукції OLE, були білими (93,4%) та чоловіками (63,4%). Середній (SD) вік

	<p>досліджуваних становив 42,99 (14,36) року, середній (SD) індекс маси тіла (ІМТ) - 24,89 (4,53). Більшість досліджуваних ніколи не курили (63,4%), а 31,7% були колишніми курцями. Лише 4,9% респондентів курили під час скринінгового візиту. Середнє значення (SD) балів за шкалою Мейо та РМСС під час скринінгу становило 7,6 (1,3) та 5,3 (1,2) відповідно, при цьому 81,9% досліджуваних повідомили про необхідність термінового обстеження. Більшість біоптатів товстої кишки, отриманих від досліджуваних, які входили до розширеної індукційної фази ОЛЕ, мали 5 балів за шкалою Гебоеса (80,5%), що свідчило про ерозії або виразки, а середній (SD) індекс RHI становив 16,8 (7,3) бала.</p>
20. Результати ефективності	<p><b>Результати первинної ефективності</b>  На 38-му тижні 43,9% (95% ДІ: від 40,1% до 47,7%) всіх учасників дослідження перебували у стані клінічної ремісії. У кожній групі доз відсоток досліджуваних з клінічною ремісією становив 70,3% (95% ДІ: від 63,5% до 76,5%) у групі дози 1,6 г/добу, 33,9% (95% ДІ: від 28,4% до 39,9%) у групі дози 3,2 г/добу та 30,7% (95% ДІ: від 24,3% до 37,6%) у групі дози 4,8 г/добу.</p> <p><b>Результати вторинної ефективності</b>  Для всіх груп доз (n=675) 85,3% (95% ДІ: від 82,4% до 87,9%) досліджуваних мали клінічну відповідь на 38-му тижні, 79,0% (95% ДІ: від 75,7% до 82,0%) - клінічну та ендоскопічну відповідь та 61,6% (95% ДІ: від 57,8% до 65,3%) - ендоскопічну відповідь. З 675 пацієнтів 44,4% (95% ДІ: 40,7% - 48,3%) перебували в клінічній та ендоскопічній ремісії, а 24,7% (95% ДІ: 21,5% - 28,2%) - в ендоскопічній ремісії. Крім того, 79,4% (95% ДІ: від 76,2% до 82,4%) мали суббал за показником ректальної кровотечі 0, а 46,7% (95% ДІ: від 42,9% до 50,5%) мали суббал за показником частоти випорожнень 0 на 38-му тижні, при цьому 65,6% (95% ДІ: від 61,9% до 69,2%) пацієнтів повідомили про відсутність ургентності. Лише 0,9% (95% ДІ: від 0,3% до 1,9%) досліджуваних зазнали ускладнень, пов'язаних з ВК, під час фази підтримуючої терапії.</p> <p>При окремому аналізі груп доз 65,8% (95% ДІ: від 58,9% до 72,4%), 39,4% (95% ДІ: від 33,6% до 45,5%) та 29,6% (від 23,4% до 36,5%) досліджуваних у групах доз 1,6 г/добу, 3,2 г/добу та 4,8 г/добу, відповідно, перебували у клінічній та ендоскопічній ремісії, а 37,6% (95% ДІ: від 30,9% до 44,7%), 23,4% (95% ДІ: від 18,5% до 28,8%) та 13,6% (95% ДІ: від 9,1% до 19,1%) пацієнтів перебували в ендоскопічній ремісії на 38-му тижні, відповідно. Для ректальної кровотечі 88,1% (95% ДІ: від 82,8% до 92,2%), 76,3% (95% ДІ: від 70,8% до 81,2%) та 74,9% (95% ДІ: від 68,3% до 80,7%) пацієнтів у групах доз 1,6 г/добу, 3,2 г/добу та 4,8 г/добу мали суббали 0 відповідно та 73,3% (95% ДІ: від 66,6% до 79,2%), 36,9% (95% ДІ: від 31,1% до 42,9%) і 33,2% (95% ДІ: від 26,7% до 40,2%) пацієнтів</p>

	<p>мали суббали 0 для частоти випорожнень відповідно, при цьому 79,7% (95% ДІ: від 73,5% до 85,0%), 63,1% (95% ДІ: від 57,1% до 68,9%) та 54,8% (95% ДІ: від 47,6% до 61,8%) пацієнтів у групах доз 1,6 г/добу, 3,2 г/добу та 4,8 г/добу повідомили, що не відчувають потреби у терміновому прийомі препарату відповідно. Лише 1,5% (95% ДІ: від 0,3% до 4,3%), 0,7% (95% ДІ: від 0,1% до 2,6%) та 0,5% (95% ДІ: від 0% до 2,8%) пацієнтів у групах доз 1,6 г/добу, 3,2 г/добу та 4,8 г/добу відповідно зазнали ускладнень, пов'язаних з ВК, під час фази підтримувальної терапії. Для безперервних вторинних кінцевих точок (оцінка за шкалою Мейо, РМС і компонентів РМС, SGA і РGA) показники тижня 8 або 12/16 були подібними до показників тижня 38. Показники якості життя (SF-36, EQ-5D та WPAI-UC) також мали подібні значення між 8-м або 12/16-м тижнем та 38-м тижнем.</p> <p>Загалом, на 38-му тижні спостерігалось чисте збільшення кількості досліджуваних (n=20), які були працевлаштовані: 8 досліджуваних у групі 1,6 г/добу, 4 учасники у групі 3,2 г/добу та 8 досліджуваних у групі 4,8 г/добу.</p>
21. Результати безпеки	<p>Подвійний сліпий рандомізований індукційний та відкритий розширений набір для аналізу SAF (визначається як будь-який суб'єкт, який прийняв принаймні одну дозу досліджуваного препарату з 0-го по 38-й тиждень):</p> <p><b>Небажані явища</b></p> <p>Протягом 38-тижневого періоду дослідження у 43,7% з 817 досліджуваних виникло щонайменше одне побічне явище, пов'язане з лікуванням (ТЕАЕ), причому у 4,3% досліджуваних ТЕАЕ було класифіковано як тяжке, а 5,1% досліджуваних повідомили про серйозне небажане явище (СНЯ). З 817 досліджуваних 17,1% досліджуваних повідомили про ТЕАЕ, які вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом, і 0,7% досліджуваних повідомили про СНЯ, які вважалися пов'язаними з досліджуваним лікарським засобом. Небажані явища, пов'язані з лікуванням, призвели до переривання прийому досліджуваного лікарського засобу у 0,7% досліджуваних та припинення прийому у 10,4% суб'єктів.</p> <p>Подібна частка ТЕАЕ спостерігалася протягом 38-тижневого періоду дослідження незалежно від того, який досліджуваний препарат застосовували під час фази DBRI (TP05 або Асакол). Найчастіше повідомлялося про шлунково-кишкові розлади (24,8% суб'єктів дослідження). Найчастішими ТЕАЕ які вважалися пов'язаними з досліджуваним лікарським засобом, були також шлунково-кишкові розлади (9,5%), і хоча їх частота становила &lt; 5%, розлади з боку нирок та сечовидільної системи (3,1%) були наступними за частотою ТЕАЕ, згрупованих за класами системних органів, які вважалися пов'язаними з досліджуваним лікарським засобом, причому лейкоцитурія була найчастішим ТЕАЕ з боку нирок та сечовидільної системи, про яке повідомлялося (44,0%</p>

	<p>випадків ТЕАЕ з боку нирок та сечовидільної системи).</p> <p>Найчастішим ТЕАЕ протягом 38-тижневого періоду дослідження, згрупованим за бажаним терміном, було погіршення перебігу ВХ, про яке повідомили 18,1% учасників дослідження (16,4% учасників, які приймали 3,2 г/добу ТР05 під час фази DBRI та 19,9% учасників, які приймали Асакол під час фази DBRI), що свідчить про неефективність досліджуваного препарату у цих учасників дослідження. Про всі інші ТЕАЕ повідомляли &lt; 3% учасників дослідження.</p> <p><b>Летальні випадки</b></p> <p>Під час дослідження не було зафіксовано жодного летального випадку.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ТР05 безпечний і добре переноситься протягом 38-тижневого періоду. Відсоток досліджуваних, які повідомляли про будь-які ТЕАЕ, можна порівняти з даними опублікованої літератури.</li> <li>- Доза 1,6 г/добу ТР05 ефективна для підтримання клінічного покращення у більшості досліджуваних (94,1%), які перебувають у клінічній та ендоскопічній ремісії через 8 тижнів та у клінічній ремісії через 12 тижнів індукційної терапії 5-ASA. Крім того, ці досліджувані з більшою ймовірністю перебувають у клінічній ремісії (70,3%) після 26 тижнів додаткового лікування 1,6 г/добу ТР05, ніж досліджувані, які не досягли клінічної та ендоскопічної ремісії через 8 тижнів або клінічної ремісії через 12 тижнів лікування.</li> <li>- Збільшення дози ТР05 до 4,8 г/добу є ефективним для індукції клінічної відповіді (75,3%) або клінічної ремісії (21,8%) у підгрупах досліджуваних, які спочатку не реагували на 3,2 г/добу ТР05.</li> <li>- Збільшення дози ТР05 до 4,8 г/добу не збільшує ризик ТЕАЕ протягом 26-тижневого періоду.</li> <li>- ТР05 ефективний у підтримці клінічного покращення у високого відсотка досліджуваних протягом 26 тижнів.</li> </ul>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p> <p><i>Григорівська Ірина Іванівна</i></p>	<p><i>Григорівська Ірина Іванівна</i></p> <p>(підпис)</p> <p><i>Григорівська Ірина Іванівна</i></p> <p>(ПІБ)</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 № TP0504

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Месалазин, TP05, Асакол 1600 мг
2. Заявник	Тілотс Фарма АГ Баслерштрассе 15 4310 Райнфельден Швейцарія
3. Виробник	Тілотс Фарма АГ
4. Проведені дослідження:	■ так    ні    якщо ні, надайте обґрунтування
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Месалазин
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	TP0504: Фармакокінетична характеристика разової дози таблеток TP05, що містять 1600 мг месалазину, натщесерце та після їди у порівнянні з таблетками Асакол 4x400 мг, які приймали натщесерце. EudraCT-№: 2014-005587-15
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	16.03.2015 – 01.06.2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	28 здорових осіб обох статей (14 жінок і 14 чоловіків)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняння фармакокінетичних параметрів месалазину та Ас-5-ASA у плазмі крові після перорального одноразового прийому 1 таблетки TP05 1600 мг натщесерце та після їди, та 4 таблеток Асаколу 400 мг натщесерце. • Порівняння фармакокінетичних параметрів месалазину та Ас-5-ASA у сечі після перорального одноразового прийому 1 таблетки TP05 1600 мг натщесерце та після їди та 4 таблеток Асаколу 400 мг натщесерце. • Описова характеристика безпеки та переносимості препаратів TP05 1600 мг та АсаколТМ 400 мг у досліджуваній популяції.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, рандомізоване (порядок лікування), 3-періодичне, 6 послідовностей, однократне дослідження зі зміною дози з прийомом

	натщесерце та після їди, розділене періодом виведення щонайменше 14 вільних від лікування днів.
12. Основні критерії включення	<p>28 здорових досліджуваних обох статей, які відповідають наступним критеріям включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Етнічне походження: представники європеоїдної раси</li> <li>• Вік: від 18 до 50 років включно</li> <li>• ІМТ: <math>\geq 18,5</math> кг/м<sup>2</sup> та <math>\leq 28,0</math> кг/м<sup>2</sup></li> <li>• Гарний стан здоров'я</li> <li>• Не курить або не курив щонайменше 1 місяць, не використовує електронні сигарети</li> <li>• Письмова інформована згода після отримання інформації про переваги та потенційні ризики випробування, а також деталі страхування, що покриває досліджуваних, які беруть участь у випробуванні.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>TR05 1600 мг таблетки кишковорозчинні 1,600 мг месалазин</p> <p>пероральне застосування (натщесерце та після їди) 3 прийоми одноразової дози для кожного з 3 періодів лікування, розділених періодом виведення тривалістю щонайменше 14 вільних від лікування днів Загальна тривалість активного лікування становила 3 дні</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Асакол 400 мг таблетки кишковорозчинні 4x400 мг месалазин</p> <p>пероральне застосування (натщесерце) 3 прийоми одноразової дози для кожного з 3 періодів лікування, розділених періодом виведення тривалістю щонайменше 14 вільних від лікування днів Загальна тривалість активного лікування становила 3 дні</p>
15. Супутня терапія	<p>У випадку цього клінічного дослідження I фази попередні та супутні терапевтичні процедури, відмінні від медикаментозного лікування, були задокументовані лише для лікування ПТСП / НЯ в ОРФ з використанням неспецифічної документації "інше", оскільки подальша специфікація не є доцільною для цієї досліджуваної популяції.</p> <p>Прийом ліків до першого запланованого прийому досліджуваних препаратів, що було зазначено в критеріях виключення (див. розділ 9.3.2) та обмеженнях (див. розділ 9.5.1.3.1), перешкоджав рандомізації або призвів би до виходу з клінічного випробування. Фаза спостереження за прийомом лікарського засобу починалася за 2 тижні до запланованого початку лікування і закінчувалася з виведенням суб'єкта з клінічного випробування.</p> <p>Прийом ліків не планувалося, окрім гормональних контрацептивів.</p> <p>Епізодичне застосування парацетамолу за призначенням лікаря, починаючи з другого дня на рік, було дозволено. Одноразовий прийом інших препаратів дозволявся тільки після рішення керівника клінічних випробувань та наукового керівника, що вони не мають клінічного значення і не впливають на інтерпретацію результатів дослідження..</p>

16. Критерії оцінки ефективності	<p>Плазма: <math>AUC_{0-last}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{exp0\%}</math>, <math>AUC_{0-48h}</math>, <math>C_{max}</math>, <math>C_{last}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>t_{last}</math>, <math>t_{first}</math>, <math>\lambda</math>, <math>MRT</math>, <math>t_{lag}</math> месалазину та Ас-5-ASA</p> <p>Сеча: <math>Ae_{0-t_i}</math> та <math>Ae_{0-last}</math> месалазину та Ас-5-ASA; Крім того, розраховували % виведеної дози, виходячи з введеної дози</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Небажані явища (НЯ), які спостерігаються, згадуються при загальному опитуванні або спонтанно повідомляються, будуть задокументовані</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- тест на вагітність</li> <li>- загальне самопочуття</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Всі виміряні змінні та похідні фармакокінетичні параметри були перераховані окремо і, за необхідності, узагальнені за допомогою описової статистики.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Загалом було залучено 28 досліджуваних, з яких 26 завершили дослідження. Середній вік (<math>\pm SD</math>) становив 36 років (<math>\pm 10</math>). З 28 учасників європейської раси 14 (50%) були чоловіками.</p>
20. Результати ефективності	<p>Не застосовується</p>
21. Результати безпеки	<p>Згідно з протоколом, було рандомізовано 28 досліджуваних. Два (2) учасники (№ 014, 027) вибули у 2-му періоді. Один учасник (№ 014) був виведений дослідником з дослідження через АЕ в 1-й день 2-го періоду до введення ІПП. Суб'єкт (№ 027) відкликав свою інформовану згоду на 5-й день 2-го періоду.</p> <p>Після прийому ІПП 10 з 28 (35,71%) суб'єктів повідомили про щонайменше одне НЯ під час дослідження. Загалом було зареєстровано 17 НЯ, з яких 8 (47,06%) були оцінені як пов'язані з досліджуваним препаратом, а 9 (52,94%) - як не пов'язані з досліджуваним продуктом.</p> <p>Один тип НЯ, а саме "головний біль" (6 повідомлень у 4 суб'єктів), становив 6 з 17 (35,29%) від загальної кількості та 6 з 8 (75%) від кількості НЯ, оцінених як пов'язані з досліджуваним лікарським засобом.</p> <p>Інтенсивність усіх НЯ була легкою в 7 з 17 випадків (41,18%), помірною в 7 з 17 випадків (41,18%) і тяжкою в 3 з 17 випадків (17,65%).</p> <p>З досліджуваних НЯ, пов'язаних з препаратами, 2 з 8 (25,00%) були зареєстровані після прийому препарату <math>Test_{fasted}</math>, 5 з 8 (62,50%) - після прийому препарату <math>Test_{fed}</math> і 1 з 8 (12,50%) - після прийому з референтного препарату.</p> <p>У випадку досліджуваних НЯ, пов'язаних з лікарськими засобами, інтенсивність була легкою у 4 з 8 випадків (50%), помірною у 2 з 8 випадків (25%) та тяжкою у 2 з 8 випадків (25%).</p> <p>Три (3) з легких та пов'язаних з лікарськими засобами НЯ можуть бути пов'язані з препаратом <math>Test_{fed}</math> та 1 НЯ - з референтним препаратом.</p> <p>Медикаментозні НЯ помірної інтенсивності були зафіксовані у <math>Test_{fasted}</math> та <math>Test_{fed}</math> по 1 випадку у кожній групі. Також медикаментозні НЯ тяжкого ступеня тяжкості могли бути призначені <math>Test_{fasted}</math> і <math>Test_{fed}</math> по 1 випадку.</p> <p>Після референтного лікування не спостерігалось пов'язаних з досліджуваним препаратом НЯ помірної</p>

	<p>або тяжкої інтенсивності.</p> <p>Наприкінці дослідження 16 з 17 НЯ, про які повідомлялося після прийому досліджуваного препарату, повністю зникли. Одне (1) не пов'язане з прийомом препарату НЯ було оцінено як таке, що "минає". Оскільки очікувалося "самовідновлювання", подальше спостереження до одужання не проводилося. Чотири (4) досліджувані отримували медикаментозну терапію у зв'язку з НЯ. Один (1) досліджуваний проходив немедикаментозне лікування.</p> <p>Про серйозні НЯ не повідомлялося.</p> <p>Клінічно значущих змін лабораторних показників, параметрів ЕКГ, показників життєдіяльності та фізичних параметрів, пов'язаних з безпекою, не спостерігалося.</p> <p>Загалом переносимість обох ІПП повністю відповідала профілю безпеки та переносимості лікарської речовини.</p> <p>За результатами оцінки безпеки немає жодних наслідків для можливого застосування досліджуваного лікарського засобу.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Результати випробування показують, що</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• В умовах натщесерце Test показав вищу максимальну експозицію, ніж референтний препарат, з коефіцієнтом приблизно 2,4 для месалазину та приблизно 2,1 для Ac-5-ASA, що, ймовірно, пов'язано з більш раннім вивільненням і, як наслідок, вищою абсорбцією у верхній частині шлунково-кишкового тракту. Це посилюється зниженням максимальних концентрацій референтного препарату внаслідок прийому 4 окремих таблеток для досягнення повної дози 1600 мг</li> <li>• Ступінь абсорбції дуже схожий між Test та референтним препаратом у стані натщесерце, з коефіцієнтом близько 1,6 для месалазину та 1,2 для Ac-5-ASA.</li> <li>• Сам тестовий продукт демонструє вищу швидкість і ступінь засвоєння натщесерце порівняно з прийомом після їди, проте різниця становить лише від 1,3 до 1,5 фактора.</li> <li>• В умовах ситості лаг-тайм значно довший, ніж у стані натщесерце. Це пов'язано насамперед із затримкою спорожнення шлунка.</li> <li>• Нещодавно розроблений тестовий продукт демонструє відносну стійкість до впливу харчових продуктів.</li> </ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p><i>Am</i></p> <p>_____ (підпис)</p> <p><i>В. В. Селеско</i></p> <p>_____ (ПІВ)</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 № TP0506

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Месалазин, TP05, Асакол 1600 мг
2. Заявник	Тілотс Фарма АГ Баслерштрассе 15 4310 Райнфельден Швейцарія
3. Виробник	Тілотс Фарма АГ
4. Проведені дослідження:	■ так    ні    якщо ні, надайте обґрунтування
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Месалазин
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	TP0506: Фармакокінетичний профіль після одноразової дози та у стаціонарному стані після багаторазового прийому таблеток TP05 порівняно з референтним препаратом EudraCT-№: 2014-005616-42
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	06.03.2015-12.05.2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	28 здорових досліджуваних обох статей (14 жінок / 14 чоловіків)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Порівняння фармакокінетичних параметрів месалазину та Ас-5-ASA у плазмі крові після перорального прийому одноразової дози 3 таблеток TP05 1600 мг та 4 таблеток Мезаванту 1200 мг після легкого сніданку</li> <li>• Порівняння фармакокінетичних параметрів месалазину та Ас-5-ASA у сечі після перорального прийому одноразової дози 3 таблеток TP05 1600 мг та 4 таблеток Мезаванту 1200 мг після легкого сніданку</li> <li>• Порівняння фармакокінетичних параметрів месалазину та Ас-5-ASA у плазмі крові після перорального багаторазового прийому 3 таблеток TP05 1600 мг та 4 таблеток Мезаванту 1200 мг один раз на добу протягом 5 днів поспіль після легкого сніданку</li> <li>• Порівняння фармакокінетичних параметрів</li> </ul>

	<p>месалазину та Ас-5-ASA у сечі після перорального прийому багаторазових доз 3 таблеток TP05 1600 мг та 4 таблеток Мезаванту 1200 мг один раз на добу протягом 5 днів поспіль після легкого сніданку</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Описова характеристика безпеки та переносимості препаратів TP05 1600 мг та Мезавант 1200 мг у досліджуваній популяції</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, рандомізоване (порядок лікування), збалансоване, 2-періодичне, 2-последовне, перехресне багатодозове дослідження з прийомом після їди, розділене періодом виведення щонайменше 14 днів без лікування
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Етнічне походження: представники європеїдної раси</li> <li>2. Вік: від 18 до 50 років включно</li> <li>3. Індекс маси тіла (ІМТ): <math>\geq 18,5</math> кг/м<sup>2</sup> та <math>\leq 28,0</math> кг/м<sup>2</sup></li> <li>4. Гарний стан здоров'я</li> <li>5. Не курить або не курив щонайменше 1 місяць, не використовує електронні сигарети</li> <li>6. Письмова інформована згода після отримання інформації про переваги та потенційні ризики клінічного випробування, а також деталі страхування, що покриває досліджуваних, які беруть участь у клінічному випробуванні</li> </ol>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>TP05 1600 мг</p> <p><b>Доза:</b> 5 x 4,800 мг = 24,000 мг месалазину на курс лікування</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Мезавант 1200 мг таблетки кишковорозчинні</p> <p><b>Доза:</b> 5 x 4,800 мг = 24,000 mg месалазину на курс лікування</p>
15. Супутня терапія	Не було жодого досліджуваного, який б повідомив про вживання ліків під час дослідження (після першого прийому досліджуваного препарату) у зв'язку з НЯ. Було 7 досліджуваних, які повідомили про довготривалий прийом ліків (у всіх випадках контрацептивів) під час дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Небажані явища (НЯ), які спостерігалися, згадувалися під час загального опитування або спонтанно повідомлялися, були задокументовані</li> <li>• Тест на вагітність</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Дисперсійний аналіз проводили як попарне порівняння Тест з референтним препаратом для значень <math>AUC_{0-24h, sd-}</math>, <math>C_{max, sd-}</math> та <math>Ae_{0-24h, sd-}</math> values (характеристика одноразової дози) а також <math>AUC_{0-\tau, ss-}</math>, <math>C_{t, ss-}</math>, <math>AUC_{0-tlast, md-}</math>, <math>AUC_{0-\infty, md-}</math>, <math>C_{max, md-}</math>, <math>Ae_{0-24h, md}</math> та <math>Ae_{0-60h, md}</math> values (характеристика багаторазової дози) включаючи формулювання факторів, період, послідовність та суб'єкт (послідовність). Оцінювали внутрішньогрупову варіабельність та визначали ефекти періоду, суб'єкта та послідовності. Пов'язані статистичні аналізи були проведені з ймовірністю помилки 0,05 (ймовірність помилки типу I). Параметричні точкові оцінки для співвідношення Тест/Референтний препарат та 90% довірчі інтервали для наведених вище параметрів були розраховані з використанням найменших</p>

	<p>квадратичних значень з ANOVA лог-трансформованих даних з подальшим експоненціальним перетворенням. Відносну біодоступність досліджуваного препарату порівняно з референтним оцінювали за співвідношенням середніх геометричних величин (точкові оцінки). 90% довірчі інтервали слугували інтервальними оцінками і були визначені за допомогою параметричного аналізу (2 односторонні t-тести).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Загалом було залучено 28 досліджуваних, з яких 27 завершили дослідження. Середній вік (<math>\pm</math>SD) становив 38 років (<math>\pm</math>8). З 28 учасників європейської раси 14 (50%) були чоловіками.</p>
20. Результати ефективності	<p>Не застосовується</p>
21. Результати безпеки	<p>Загалом було оцінено безпеку 28 досліджуваних. Двадцять сім (27) досліджуваних завершили клінічне дослідження відповідно до протоколу. Вони отримували тестовий та референтний препарати протягом 5 днів поспіль (5 x 3 x 1 600 мг месалазину у випадку тестового препарату та 5 x 4 x 1 200 мг месалазину у випадку референтного препарату), в результаті чого загальна доза становила 48 000 мг месалазину на одного досліджуваного.</p> <p>Одна (1) досліджувана (№ 008) відкликала свою згоду на 2-й день дослідження періоду II. Вона отримала 5 x 3 x 1 600 мг = 24 000 мг месалазину Тест препарату у періоді I та 2 x 4 x 1 200 мг = 9 600 мг месалазину Референтного препарату у періоді II, що становить загальну дозу 33 600 мг месалазину.</p> <p>Один (1) досліджуваний повідомив про 1 випадок ПТСР між початком скринінгового обстеження та 1-м введенням ІМП. ПТСР минув до кінця дослідження. Він не погіршився після прийому досліджуваного препарату і, таким чином, не був включений в оцінку АЕ згідно з протоколом.</p> <p>Загалом 9 з 28 (32,14%) досліджуваних повідомили про 18 АЕ під час клінічного дослідження, 10 АЕ у 6 досліджуваних під час тестового лікування та 8 АЕ у 6 досліджуваних під час референтного лікування. Інтенсивність усіх АЕ була легкою у 6 з 18 випадків (33,33%), помірною - у 12 з 18 випадків (66,67%). Не було жодного випадку, класифікованого як тяжкий.</p> <p>Сімнадцять (17) НЯ (94,44%) були оцінені як "пов'язані" з ІПП, а 1 НЯ (5,56%) - як "не пов'язані" з ІПП. Дев'ять (9) з 17 (52,94%) НЯ, пов'язаних з Тест препаратом, були зареєстровані під час тестового лікування та 8 з 17 (47,06%) під час референтного лікування.</p> <p>У випадку досліджуваних медикаментозних АЕ інтенсивність була легкою в 6 з 17 випадків (35,29%), помірною в 11 з 17 випадків (64,71%). Не було жодного випадку, класифікованого як "тяжкий". З легких та пов'язаних з Тест препаратом НЯ по 3 могли бути пов'язані з Тест та референтним лікуванням. Медикаментозні НЯ помірної інтенсивності могли</p>

	<p>бути пов'язані з Тест препаратом у 6 випадках та з Референтним препаратом у 5 випадках</p> <p>Один тип НЯ, а саме "головний біль" (5 повідомлень у 5 досліджуваних), становив 5 з 18 (27,78%) від загальної кількості та 5 з 17 (29,41%) від кількості НЯ, оцінених як пов'язані з Тест препаратом.</p> <p>Протягом I періоду спостерігалось 11, а протягом II періоду - 7 НЯ.</p> <p>Всі НЯ були вирішені до кінця дослідження.</p> <p>Жоден учасник не вибув через НЯ.</p> <p>Не повідомлялося про жодні СНЯ.</p> <p>Жоден з досліджуваних не отримував медикаментозної терапії у зв'язку з НЯ, не проходив немедикаментозного лікування або діагностичних обстежень.</p> <p>Жодних клінічно значущих змін у лабораторних показниках, параметрах ЕКГ, життєво важливих показниках, а також фізичних параметрах, пов'язаних з безпекою, не спостерігалось в період між скринінгом і завершенням дослідження.</p> <p>Загалом переносимість обох ІПП відповідала профілю безпеки та переносимості лікарської речовини. Під час дослідження не було виявлено жодних нових або неочікуваних результатів, про які було б повідомлено.</p> <p>Враховуючи результати оцінки безпеки, немає жодних наслідків для можливого застосування досліджуваного препарату.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Результати випробувань показують, що</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Обидва продукти поведуться дуже схоже, а невеликі відмінності, які все ще спостерігаються після одноразового прийому, зменшуються при досягненні стаціонарного стану. Середні профілі показують порівнянний час затримки для обох препаратів. В обох продуктах спостерігається пізніє вивільнення, тобто окремі лікарські форми починають вивільнятися на наступний день після прийому. Це, очевидно, пов'язано зі шлунковою ретенцією введених лікарських форм, вкритих кишковорозчинною оболонкою, тобто початок абсорбції часто затримується через пізній мігруючий руховий комплекс після прийому їди (легкий сніданок).</li> <li>• Невелика, але стійка тенденція до зниження біодоступності приблизно на 10 % (максимум 20 % у параметрах з дуже високою варіабельністю) спостерігається для Тесту порівняно з Референтним препаратом; це спостереження узгоджується зі значеннями AUC і <math>C_{max}</math> від концентрацій у плазмі, а також для екскреції з сечею.</li> </ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p><i>Савченко К.О.</i></p> <p>(підпис)</p> <p><i>Савченко К.О.</i></p> <p>(ПІБ)</p> 