



Better Health, Brighter Future

Annex 29  
to Procedure for Conducting Expert  
Evaluation of 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 Documents during the  
Validity Period of Registration  
Certificate (clause 4, section IV)

### Non-Clinical Trial Reports

1. Name of the medicinal product

(number of registration certificate, if available): Prothromplex Total 500 IU

1) type of the medicinal product, by  
which registration was conducted or  
planned

Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)

2) Trials conducted

X yes

no

If not, substantiate

The purpose of this new Marketing Authorization Application (MAA) is to register Prothromplex Total 500 IU. Available nonclinical data were generated with Prothromplex Total 600 IU due to 500 IU being a new presentation that is found to be more practical in administration of the most commonly prescribed dosing regimens in comparison to the 600 IU presentation.

The qualitative composition, manufacturing process, and container closure system of the Prothromplex Total 500 IU presentation is identical to that of the 600 IU presentation. Only the fill volume prior to lyophilization has been adjusted for the 500 IU presentation. The final concentration of the reconstituted solution remains unchanged (30 IU/mL of factor IX).

As there are no changes regarding the qualitative composition, specifically regarding the final concentration, no new nonclinical studies were performed specifically with Prothromplex Total 500 IU to support the extension application in the EU and this MAA. The available nonclinical data which are presented below and were generated with the 600 IU presentation are considered applicable to support the use of the new strength of 500 IU.

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestraße 67

1221 Wien, AT

Handelsgericht Wien, FN: 201876 b, UID: ATU 50560806



Better Health, Brighter Future

## 2. Pharmacology:

### 1) primary pharmacodynamics

No studies specific primary pharmacodynamics were conducted in animals as the pharmacodynamic properties of 4F-PCCs and Prothromplex Total specifically are well known. Prothromplex Total contains the four vitamin K-dependent coagulation factors II, VII, IX and X which are commonly called the Prothrombin Complex. The administration of human Prothrombin complex concentrates provides an increase in plasma levels of the vitamin K-dependent coagulation factors and can temporarily correct the coagulation defect of patients with deficiency of one or several of these factors.

### 2) secondary pharmacodynamics

No secondary pharmacodynamic studies were conducting, which is considered acceptable in view of the existing knowledge about pharmacology of 4F-PCCs and Prothromplex Total specifically.

Three Good Laboratory Practices (GLP)-compliant and one investigational in vivo study were performed in two models to evaluate the safety pharmacology of Prothromplex Total (Studies PV1600505, PV1820605, PV1970605, and KU1820605).

In a Guinea pig model to assess the anaphylactoid potential (bronchospastic activity) Prothromplex Total did not give evidence of bronchospastic activity.

### 3) safety pharmacology

The potential thrombogenicity of Prothromplex Total was evaluated in a GLP study in a Wessler stasis model in rabbits which demonstrated that heparin levels in Prothromplex Total lower than those of the predecessor Prothromplex Total VH can lead to an increase in thrombogenic potential of the product. In an investigational study, heparin was added to the low-heparin test preparations of Prothromplex Total resulting in no signs of thrombogenic potential.

It was decided to manufacture Prothromplex Total using heparin washed filters. These Prothromplex Total preparations were tested in a comparative thrombogenicity study and there were no signs of potential thrombogenicity.

Based on these studies, it can be concluded that Prothromplex Total manufactured using heparin washed filters shows the same safety profile as the predecessor Prothromplex Total VH.

### 4) pharmacodynamic interactions

No specific studies on pharmacodynamic drug interaction were conducted with Prothromplex Total in animal models on the basis that such studies are generally not needed for human plasma-derived pharmaceuticals.



Better Health, Brighter Future

### 3. Pharmacokinetics:

1) analytical procedures and reports on their validation Since metabolic clearance rates of proteins depend on species specificity, the administration of human coagulation factors to animals would yield data not representative of the situation in humans. Therefore, no pharmacokinetic absorption and distribution studies in animals were performed and therefore no validation of analytical procedures was required.

2) absorption

3) distribution

4) metabolism

No metabolism studies and excretions studies were conducted. As Prothromplex Total consists of endogenous human plasma protein it is not subject to metabolism by Cytochrome P450. As with other proteins, the ultimate fate of the drug is expected to be degraded into small peptides and individual constituent amino acids, which are reincorporated into the normal protein pool.

5) excretion

6) pharmacokinetic interactions (non-clinical) No dedicated pharmacokinetic drug interaction studies have been performed with Prothromplex Total.

7) other pharmacokinetic studies No other studies on pharmacokinetics were performed with Prothromplex Total.

### 4. Toxicology:

1) Single dose toxicity

Two GLP-compliant single-dose toxicity studies for Prothromplex Total were conducted in mice and rats (Studies PV1830601 and PV1840601). Ten animals (5 males, 5 females) per group were administered with the predecessor Prothromplex Total VH or Prothromplex Total intravenously (IV). The no observed adverse effect level (NOAEL) for Prothromplex Total was 500 IU/kg in mice and 100 IU/kg in rats.

2) Repeated dose toxicity

Repeat-dose toxicity studies were not conducted because testing of human proteins in animals by repeated administration could result in the formation of antibodies and could cause anaphylactic reactions in heterologous recipients. Considering the available clinical data of Prothromplex Total, additional repeat-dose toxicity studies are not deemed necessary. Therefore, in light of legislation restricting animal experimentation to meaningful and necessary tests, nonclinical



Better Health, Brighter Future

3) Genotoxicity:

in vitro

in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)

4) Carcinogenicity:

long-term studies

short-term studies or mid-term studies

additional studies

studies with repeated doses were not conducted for Prothromplex Total.

Genotoxicity studies were not performed in accordance with current guidelines outlined in ICH S6(R1). Humans treated with Prothromplex Total receive native homologous protein and therefore mutagenic effects are not anticipated. Prothromplex Total is unlikely to interact directly with DNA or other chromosomal material.

Carcinogenicity studies were not performed in accordance with current guidelines outlined in ICH S6(R1). Since humans treated with Prothromplex Total receive native, homologous protein, carcinogenic effects are not to be anticipated. Furthermore, testing of a human protein by repeated administration to animals would not be meaningful.

5) Reproductive and developmental toxicity:

effects on fertility and early embryonic development

embryotoxicity

prenatal and postnatal toxicity

studies in which medication is administered to the offspring (immature animals) and/or long-term effects are assessed

No studies on reproductive and developmental toxicity were performed as testing of a human protein by repeated administration to animals would not be meaningful.

6) local tolerance

To assess the local tolerance, four rabbits per group were administered predecessor Prothromplex Total VH or Prothromplex Total (Study PV1810605). Injections were given either IV, intra-arterially (IA), or paravenously (PV) into one ear. There were no substantial differences in macroscopic or microscopic alterations with the different administration routes between Prothromplex Total VH and Prothromplex Total. In conclusion, Prothromplex Total was well tolerated locally after IV administration. The IA and PV treatment (possible misapplication routes) groups showed irritations with all the test and active control items. Therefore, misapplication should be avoided.



Better Health, Brighter Future

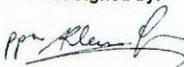
7) additional toxicity studies: No other toxicity studies were performed.  
 antigenicity (antibody response)  
 immunotoxicity  
 study of the mechanisms of action  
 drug dependence  
 toxicity of metabolites  
 toxicity of impurities  
 other

#### 5. Conclusions on non-clinical study

The nonclinical testing for Prothromplex Total was focused on safety and tolerability in order to demonstrate comparability to the predecessor Prothromplex Total VH.

Prothromplex Total was well tolerated at the site of administration. In single-dose toxicity studies, the NOAEL for Prothromplex Total was 500 IU/kg in mice and 100 IU/kg in rats. Because these animals have a normal hemostatic system, coagulation disorders with higher doses of prothrombin complex preparations could be expected. Repeat-dose toxicity studies were not performed, because repeated administration of human proteins to animals is expected to result in the formation of antibodies and could cause anaphylactic reactions in heterologous recipients.

The sponsor considers the nonclinical program adequate to support the new MAA, particularly when considered in combination with the extensive real-world evidence collected from on-market clinical experience of Prothromplex Total over the last 40 years.

DocuSigned by:  
  
 B0F0E49816CB485...

30-Apr-2025 | 18:00 MESZ

(signature)

Applicant (Marketing  
 Authorization Holder)

Klemens Gusenbauer  
 Head of Regulatory Affairs, Austria  
 Authorized Signatory

Signiert von:

Takeda Manufacturing Austria AG  
 Industriestraße 67  
 1221 Wien

### Abschlusszertifikat

Umschlag-ID: B000D688-A3BF-478F-8C12-F142EC78505B	Status: Abgeschlossen
Betreff: Mit Docusign abschließen: Prothromplex Clinical Trial Report_Ukraine_update for signature_klgu....	
Quellumschlag:	
Dokumentenseiten: 12	Signaturen: 2
Zertifikatsseiten: 1	Initialen: 0
Signatur mit Anleitung: Aktiviert	Stempel: 2
Umschlag-ID-Stempel: Aktiviert	
Zeitzone: (UTC+01:00) Amsterdam, Berlin, Bern, Rom, Stockholm, Wien	
	Umschlagsteller: Klemens Gusenbauer 40 Landsdowne Street Cambridge, MA 02139 klemens.gusenbauer@takeda.com IP-Adresse: 10.103.81.9

### Eintragsverfolgung

Status: Original	Inhaber: Klemens Gusenbauer	Standort: DocuSign
30-Apr-2025   17:55	klemens.gusenbauer@takeda.com	

### Unterzeichnereignisse

Klemens Gusenbauer  
klemens.gusenbauer@takeda.com  
Head of Regulatory Affairs  
Takeda Pharmaceuticals - Platform  
Sicherheitsstufe: E-Mail, Kontoauthentifizierung  
(keine)

### Signatur



Signaturübernahme: Hochgeladenes Signaturbild  
Mit IP-Adresse: 147.161.131.26

### Zeitstempel

Gesendet: 30-Apr-2025 | 17:56  
Eingesehen: 30-Apr-2025 | 17:56  
Signiert: 30-Apr-2025 | 18:00  
Selfservice-Signieren

Vereinbarung bezüglich elektronischer Unterlagen und Signaturen:  
Nicht über Docusign angeboten

Vor-Ort-Unterzeichner – Ereignisse	Signatur	Zeitstempel
<b>Bearbeiterversandereignisse</b>	<b>Status</b>	<b>Zeitstempel</b>
<b>Beauftragtanzustellereignisse</b>	<b>Status</b>	<b>Zeitstempel</b>
<b>Vermittlerversandereignisse</b>	<b>Status</b>	<b>Zeitstempel</b>
<b>Zertifizierter Versand - Ereignisse</b>	<b>Status</b>	<b>Zeitstempel</b>
<b>Kopienereignisse</b>	<b>Status</b>	<b>Zeitstempel</b>
<b>Zeugen-Ereignisse</b>	<b>Signatur</b>	<b>Zeitstempel</b>
<b>Notarereignisse</b>	<b>Signatur</b>	<b>Zeitstempel</b>
<b>Umschlagereignisse – Überblick</b>	<b>Status</b>	<b>Zeitstempel</b>
Umschlag gesendet	Hash-codiert/verschlüsselt	30-Apr-2025   17:56
Zertifiziert zugestellt	Sicherheitsprüfung ausgeführt	30-Apr-2025   17:56
Signiervorgang abgeschlossen	Sicherheitsprüfung ausgeführt	30-Apr-2025   18:00
Abgeschlossen	Sicherheitsprüfung ausgeführt	30-Apr-2025   18:00
<b>Zahlungen</b>	<b>Status</b>	<b>Zeitstempel</b>

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, розділ IV)

**Звіт про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення) Протромплекс Тотал 500 МО

1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)

2) Проведені випробування  так  ні Якщо ні, обґрунтувати

Метою цієї нової заяви на отримання реєстраційного посвідчення (МАО) є реєстрація препарату Протромплекс Тотал 500 МО. Наявні доклінічні дані були отримані для препарату Протромплекс Тотал 600 МО, після чого було розроблено нову форму 500 МО, яка була визнана більш зручною для застосування за найбільш поширеними схемами лікування порівняно з формою 600 МО.

Якісний склад, виробничий процес і система укупорки форми препарату Протромплекс Тотал 500 МО ідентичні до форми випуску 600 МО. Для форми 500 МО було скориговано лише об'єм наповнення перед ліофілізацією. Кінцева концентрація розведеного розчину залишається незмінною (30 МО/мл фактора IX).

Оскільки не відбулося жодних змін щодо якісного складу, зокрема щодо кінцевої концентрації, для підтримки продовження застосування в ЄС та в цілях цієї МАО не було проведено нових доклінічних досліджень спеціально для препарату Протромплекс Тотал 500 МО. Вважається, що наявні дані доклінічного застосування форми 600 МО, представлені нижче, можна екстраполювати на застосування нової форми випуску 500 МО.

## 2. Фармакологія:

## 1) первинна фармакодинаміка

Спеціальні дослідження первинної фармакодинаміки на тваринах не проводилося, оскільки фармакодинамічні властивості 4F-РСС і препарату Протромплекс Тотал добре вивчені. Препарат Протромплекс Тотал містить чотири вітамін К-залежні фактори згортання крові II, VII, IX та X, які зазвичай називають протромбіновим комплексом. Введення концентратів протромбінового комплексу людини забезпечує підвищення в плазмі крові рівнів факторів згортання крові, залежних від вітаміну К, і може тимчасово виправити порушення коагуляції у пацієнтів з дефіцитом одного або декількох з цих факторів.

Жодні дослідження вторинної фармакодинаміки не проводилися, що вважається прийнятним з огляду на актуальні знання про фармакологію різних 4F-РСС і препарату Протромплекс Тотал зокрема.

## 2) вторинна фармакодинаміка

Для оцінки фармакологічної безпеки препарату Протромплекс Тотал на двох моделях було проведено три дослідження, що відповідають вимогам належної лабораторної практики (НЛП), і одне дослідження *in vivo* (дослідження PV1600505, PV1820605, PV1970605 та KU1820605).

У дослідженні на моделі морської свинки, метою якого була оцінка анафілактоїдного потенціалу (бронхоспастичної активності), не спостерігалось ознак бронхоспастичної активності препарату Протромплекс Тотал.

## 3) фармакологія безпеки

Тромбогенний потенціал препарату Протромплекс Тотал оцінювали на кролячій моделі стазу Весслера у дослідженні, що відповідало вимогам НЛП. Було встановлено, що знижений рівень гепарину в препараті порівняно з його попередником Протромплекс Тотал НП може підвищувати ризик тромбоутворення. В експериментальному дослідженні при додаванні гепарину до досліджуваних препаратів Протромплекс Тотал з низьким вмістом гепарину не спостерігалось ознак тромбогенного потенціалу.

Для виготовлення препарату Протромплекс Тотал було ухвалено рішення застосовувати фільтри, промиті гепарином. У порівняльному дослідженні тромбогенності таких препаратів Протромплекс Тотал було виявлено відсутність ознак тромбоутворення.

З огляду на результати цих досліджень можна зробити висновок, що препарат Протромплекс Тотал, виготовлений з використанням фільтрів, промитих гепарином, має такий самий профіль безпеки, що і його попередник Протромплекс Тотал НП.

## 4) фармакодинамічні взаємодії

Спеціальні дослідження фармакодинамічних взаємодій на тваринних моделях для препарату Протромплекс Тотал не проводилися, оскільки проведення таких досліджень для фармацевтичних препаратів, отриманих із плазми крові людини, не є обов'язковим.

## 3. Фармакокінетика:

1) аналітичні методи та звіти  
щодо їх валідації

2) всмоктування

3) розподіл

4) метаболізм

5) виведення

6) фармакокінетичні взаємодії  
(доклінічні)7) інші фармакокінетичні  
дослідження

## 4. Токсикологія:

1) Токсичність у разі  
одноразового введення2) Токсичність у разі повторних  
введень

Оскільки швидкість метаболічного кліренсу білків залежить від видової специфіки, введення людських факторів згортання крові тваринам надасть дані, які не є репрезентативними для клінічного застосування. Тому фармакокінетичні дослідження абсорбції та розподілу на тваринах не проводились, а отже, валідація аналітичних методик не потрібна.

Дослідження метаболізму та екскреції не проводилися. Препарат Протромплекс Тотал складається з ендогенного білка плазми крові людини, тому не підлягає метаболізму за участю цитохрому Р450. Подібно до інших білків препарат зрештою розпадається на невеликі пептиди та окремі амінокислоти, які потім включаються в загальний білковий пул організму.

Спеціальні дослідження фармакокінетичної взаємодії лікарських засобів з препаратом Протромплекс Тотал не проводилися.

Інші дослідження фармакокінетики препарату Протромплекс Тотал не проводилися.

Два дослідження токсичності однократних доз препарату Протромплекс Тотал, що які відповідали вимогам НЛП, були проведені на мишах і щурах (дослідження PV1830601 and PV1840601). Десяти тваринам (5 самців, 5 самок) у кожній групі внутрішньовенно (в/в) вводили попередник Протромплекс Тотал НП або препарат Протромплекс Тотал. Максимальна доза препарату, що не призводить до розвитку спостережуваних побічних ефектів (NOAEL), для препарату Протромплекс Тотал становила 500 МО/кг у мишей і 100 МО/кг у щурів.

Дослідження токсичності багатократних доз не проводилися, оскільки тестування білків людини на тваринах шляхом повторного введення могло призвести до утворення антитіл і викликати анафілактичні реакції у гетерологічних реципієнтів. З огляду на наявні клінічні дані щодо препарату Протромплекс Тотал проведення додаткових досліджень токсичності багатократних доз не вважається необхідним. Враховуючи вимоги чинного законодавства, яке обмежує експерименти на тваринах лише необхідними тестами, доклінічні дослідження з використанням багатократних доз препарату Протромплекс Тотал не проводилися.

*Генерал Вушич*  
*Менеджер по регіонах*  
*Савоніс СЛ*

/Логотип:  
Такеда/

Гарне здоров'я — світле  
майбутнє

3) Генотоксичність:  
in vitro  
in vivo (включно із додатковою  
оцінкою токсикокінетики)

Згідно з поточними рекомендаціями ICH S6(R1) дослідження генотоксичності не проводилися. Препарат Протромплекс Тотал містить нативний гомологічний білок, що робить ризик розвитку мутагенності малоюмовірним. Не очікується, що Протромплекс Тотал буде взаємодіяти безпосередньо з ДНК або іншим хромосомним матеріалом.

4) Канцерогенність:  
довгострокові дослідження  
короткострокові дослідження або  
дослідження середньої тривалості

Згідно з поточними рекомендаціями ICH S6(R1) дослідження канцерогенності не проводилися. Препарат Протромплекс Тотал містить нативний гомологічний білок, що робить ризик розвитку канцерогенності малоюмовірним. Крім того, тестування людського білка шляхом повторного введення тваринам не має практичного сенсу.

додаткові дослідження

5) Репродуктивна та  
онтогенетична токсичність:  
вплив на фертильність і ранній  
ембріональний розвиток  
ембріотоксичність  
пренатальна і постнатальна  
токсичність

Дослідження репродуктивної та онтогенетичної токсичності не проводилися, оскільки тестування людського білка шляхом повторного введення тваринам не має практичного сенсу.

дослідження, при яких препарат  
уводиться потомству  
(нестатевозрілим тваринам) та/або  
оцінюється віддалена дія

6) місцева переносимість

Для оцінки місцевої переносимості чотирьом кролям у кожній групі вводили попередник Протромплекс Тотал НП або препарат Протромплекс Тотал (дослідження PV1810605). Препарат вводили внутрішньовенно (в/в), внутрішньоартеріально (в/а) або паравенозно (п/в) в одне вухо. При різних шляхах введення між препаратами Протромплекс Тотал НП і Протромплекс Тотал не було відзначено суттєвих відмінностей у макроскопічних або мікроскопічних змінах. На завершення слід вказати на належну місцеву переносимість препарату Протромплекс Тотал після в/в введення. У групах в/а та п/в введення (можливі неправильні шляхи застосування) подразнення спостерігалось як у досліджуваних, так і у контрольних тварин. Тому слід уникати неправильного застосування.

*Згідно з вимогами  
України на розробку  
Світлана С.А.*

/Логотип:  
Такеда/

Гарне здоров'я — світле  
майбутнє

7) додаткові дослідження токсичності: Інші дослідження токсичності не проводилися.  
антигенність (утворення антитіл)  
імунотоксичність  
дослідження механізмів дії  
медикаментозна залежність  
токсичність метаболітів  
токсичність домішок  
інше

## 5. Висновки щодо доклінічного вивчення

Доклінічні випробування препарату Протромплекс Тотал були присвячені здебільшого безпеці та переносимості, щоб підтвердити порівнянність із попередником Протромплекс Тотал НП.

Було відзначено належну переносимість препарату Протромплекс Тотал у місці введення. У дослідженнях токсичності однократних доз NOAEL для препарату Протромплекс Тотал становила 500 МО/кг у мишей і 100 МО/кг у щурів. Оскільки ці тварини мають нормальну систему гемостазу, при застосуванні вищих доз препаратів протромбінового комплексу можна очікувати порушення згортання крові. Дослідження токсичності багатократних доз не проводилися, оскільки очікується, що тестування білків людини на тваринах шляхом повторного введення призведе до утворення антитіл і викличе анафілактичні реакції у гетерологічних реципієнтів.

На думку спонсора наявних даних доклінічної програми достатньо для обґрунтування подання нової МАА, особливо в поєднанні з багатим клінічним досвідом застосування препарату Протромплекс Тотал, накопиченим за останні 40 років.

/електронний підпис/

30.04.2025 / 18:00

(підпис)

Клеменс Гусенбауер (Klemens Gusenbauer)

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

Керівник відділу регуляторних питань,  
Австрія

Уповноважена особа з правом підпису

Такеда Мануфекчурінг Австрія АГ

Логотип:  
Такеда Мануфекчурінг Австрія АГ  
Індустріштрассе 67  
1221 Відень

*Клеменс Гусенбауер  
Менеджер по реєстрації  
Такеда*

## Сертифікат

Ідентифікатор конверта : B000D688-A3BF-478F-8C12-F142EC78505B Статус : Завершено Тема : У комплекті з Docusign: Клінічні випробування

протромплексу Report\_Ukraine\_update для

signature\_klgu..... Джерело Конверт : Сторінки документа :

12 Сторінки сертифіката : 1 Підпис з Інструкціями :

Включено Конверт Ідентифікаційна марка : Включено

Часовий пояс : (UTC+01:00) Амстердам , Берлін , Берн ,

Рим , Стокгольм , Відень Шельфмарки : 2 Ініціали : 0

Марки : 2

Автор

обкладинки : Клеменс

Гузенбауер

40 Landsdowne Street Cambridge, MA  
02139

klemens.gusenbauer@takeda.com IP-

адреса : 10.103.81.9

## Відстеження лістингу

Статус: Оригінал

30- квітень -2025 | 17:55

Власник : Клеменс Гузенбауер

klemens.gusenbauer@takeda.com Місцезнаходження :

DocuSign

## Події підписувача

Клеменс Гузенбауер klemens.gusenbauer@takeda.com

керівником відділу регуляторних питань Takeda

Pharmaceuticals - Рівень безпеки платформи :

електронна пошта , автентифікація облікового запису (

немає )

## Підпис

DocuSigned by:  
  
B0F0E49816CB485...

## Позначка часу

Опубліковано : 30 квітня 2025

р . | 17:56 Переглядив : 30

квітня 2025 | 17:56 Підписано :

30 квітня 2025 | 18:00

Самостійне підписання

Отримання підпису : Завантажено зображення підпису з IP- адресою : 147.161.131.26

## Договір про електронні документи та підписи :

Не пропонується через Docusign

Події для підписантів на місці	Підпис	Позначка часу
Події відвантаження процесора	Статус	Позначка часу
Делегування подій з доставки	Статус	Позначка часу
Посередницькі диспетчерські події	Статус	Позначка часу
Сертифікована доставка - Події	Статус	Позначка часу
Копіювання подій	Статус	Позначка часу
Свідок подій	Підпис	Позначка часу
Заходи нотаріуса	Підпис	Позначка часу
Огляд подій у конверті	Статус	Позначка часу
Конверт відправлено	Хеш - кодований / зашифрований ,	30- квітень -2025   17:56
Засвідчено Доставлено	запуск перевірки безпеки , запуск	30- квітень -2025   17:56
Підписано Повністю Виконано	перевірки безпеки	30- квітень -2025   18:00
		30- квітень -2025   18:00
Платежі	Статус	Позначка часу

*Клеменс Гузенбауер*  
Менеджер по регуляторним  
Сторінки



Better Health, Brighter Future

Annex 30  
to Procedure for Conducting Expert  
Evaluation of 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 Documents during the  
Validity Period of Registration  
Certificate (clause 4, section IV)

### Clinical Trial Report

- |   |  |
|---|--|
| 1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available) | Prothromplex Total (500 IU)  |
| 2. Applicant  |  |
| 3. Manufacturer   | Takeda Manufacturing Austria AG  |
| 4. Trials conducted:  | <input checked="" type="checkbox"/> X yes <input type="checkbox"/> no      If not, substantiate  |
| 1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned    | Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)  |
| 5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code                             | An international, multi-center, prospective, open-label, non-randomized, uncontrolled study to assess the efficacy and safety of Prothromplex Total in oral anticoagulant reversal in patients with acquired prothrombin complex coagulation factors (II, VII, IX, X) deficiency (Study Identifier 220901) |
| 6. Clinical trial phase   | Phase 4  |
| 7. Period of the clinical trial   | from 09 July 2010 till 07 April 2012 (21 months)   |
| 8. Countries where the clinical trial was conducted                                 | Austria and Hungary  |
| 9. Number of study participants   | planned: 60<br>actual: 62 enrolled and 61 received at least one infusion   |
| 10. Goal and secondary objectives of the clinical trial                             | To assess the efficacy and safety of Prothromplex Total as a treatment for the immediate reversal of oral anticoagulant therapy with vitamin K antagonists in  |



Better Health, Brighter Future

11. Design of the clinical trial

subjects with acquired prothrombin complex coagulation factors (II, VII, IX, X) deficiency

Phase 4, Prospective, non-randomized, uncontrolled study to assess the efficacy and safety of Prothromplex Total

12. Main inclusion criteria

Subjects who met ALL of the following criteria were eligible for this study:

- at least 18 years of age at enrollment with acquired prothrombin complex coagulation factor (II, VII, IX, X) deficiency, due to oral anticoagulation with vitamin K antagonists, requiring reversal of oral anticoagulation for urgent surgery, invasive procedure or acute bleeding episode
- Subject provided written informed consent
- Subject had INR greater than or equal to 2.0 at screening
- Subject must have been on stable doses of anticoagulant or had known history of stable INR for at least 72 hours prior to screening

13. The investigational medicinal product, method of administration, strength

Prothromplex Total is provided as a lyophilized powder with solvent (water for injection) for reconstitution. Method of administration is via intravenous infusion.

*Dosing is based on INR measurements as follows:*

INR	Dose (IU/kg Factor IX)
2.0-3.9	25
4.0-6.0	35
>6.0	50

14. Comparator, dose, method of administration, strength

N/A: uncontrolled study

15. Concomitant therapy

None

16. Efficacy evaluation criteria

Primary Efficacy Endpoints:

- Proportion of subjects who achieved normalization of INR to less than or equal to 1.3 within 30 +/- 5 minutes after administration of Prothromplex Total

Secondary Efficacy Endpoints:

- Number of doses required to achieve normalization of INR



Better Health, Brighter Future

- Shortening of PT (expressed as percent of normal coagulation activity)
- In-vivo recovery of clotting factors II, VII, IX, and X at 30 +/- 5 minutes after administration of Prothromplex Total

#### 17. Safety evaluation criteria

Safety Endpoints:

- Adverse Reactions (ADRs)
- Markers of coagulation (fibrinogen, D-dimer, protein C activity, antithrombin activity, coagulation factor activities for Factors II, VII, IX, and X)

#### 18. Statistical methods

The primary endpoint was analyzed by point estimate and 95% Clopper-Pearson confidence interval (CI) for the proportion of subjects with INR less than or equal to 1.3 within 30 +/- 5 minutes after the last Prothromplex Total dose. Analyses for secondary endpoints and the exploratory endpoint included point interval estimates, histograms, Kaplan-Meier plots, boxplots, and other descriptive statistics. Safety data were summarized descriptively.

#### 19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)

Summary of Patient Demographics and Baseline Characteristics (n=61)	
Age, median (range) in years	73.0 (25-93)
Height, median (range) in cm	172.0 (151-185)
Weight, median (range) in kg	82.00 (54.0-115.3)
BMI, median (range) in kg/m <sup>2</sup>	27.55 (19.9-36.6)
Gender, n (%)	
Female	20 (32.8)
Male	41 (67.2)

#### 20. Efficacy results

**Primary Efficacy Endpoint:** Of the 61 patients who were infused with Prothromplex Total, 59 subjects had data for the primary endpoint and were included in the full analysis (FA) dataset; 58 subjects in the FA dataset fulfilled all inclusion/exclusion criteria and were included in the per protocol (PP) dataset. All 59 subjects



Better Health, Brighter Future

(95% CI, 93.9-100.0) in the FA dataset and all 58 subjects (95% CI, 93.8-100.0) in the PP dataset achieved normalization of INR to less than or equal to 1.3 within 30 +/- 5 minutes after administration of Prothromplex Total.

**Secondary Efficacy Endpoints:** All subjects in the FA and PP datasets required only one infusion to achieve normalization of INR to less than or equal to 1.3. The median INR value 30 minutes after infusion was 1.03 (range, 1.00-1.29) in both the FA and PP datasets. Shortening of PT was reported as a percentage of normal coagulation activity and was similar in the FA and PP datasets. Upon Prothromplex Total infusion, coagulation activity in the FA dataset rapidly increased from a median baseline value of 15.00% (range 2.00%-46.00%) to 82.50% (range, 60.00%-150.00%) at the 15-minute time point and 84.00% (range, 59.00%-150.00%) at the 30-minute time point. In-vivo recoveries were similar for the FA and PP datasets. In the FA dataset, the median in-vivo recoveries of clotting factors II, VII, IX, and X at 30 +/- 5 minutes after infusion were 2.03 IU/dL:IU/kg (95% CI, 1.91-2.12 IU/dL:IU/kg), 1.76 IU/dL:IU/kg (95% CI, 1.76-2.29 IU/dL:IU/kg), 1.12 IU/dL:IU/kg (95% CI, 1.05-1.21 IU/dL:IU/kg), and 1.85 IU/dL:IU/kg (95% CI, 1.75-1.95 IU/dL:IU/kg), respectively.

A total of 66 AEs (33 mild, 28 moderate, and 5 severe) occurred in 24 subjects, the majority were mild, non-serious events (1 AE of pyrexia (rated mild)); 8 were SAEs (2 fatal, neither of which was treatment-related) and 2 of these SAEs (acute myocardial infarction and deep vein thrombosis) were considered possibly related to treatment. The 2 subjects that experienced the two thrombotic SAEs both had several comorbidities and potential risk factors. Markers of coagulation showed different patterns of change over a 72-hour period following Prothromplex Total administration: antithrombin activities stayed constant within reference range; D-dimer and fibrinogen levels shifted over time from mostly within to mostly above reference range; protein C activities shifted from mostly below reference

## 21. Safety results

**Better Health, Brighter Future**

range at baseline to mostly within reference range during the first hour after infusion and then dipped back down.

## 22. Conclusion

In conclusion, the primary endpoint of the study was met: all subjects treated with Prothromplex Total achieved normalization of INR to less than or equal to 1.3 within 30 +/- 5 minutes of infusion. One infusion of Prothromplex Total was enough for all patients to normalize INR within 30 minutes and for most subjects to normalize coagulation activity within 15 minutes of infusion. Taken together with the low incidence of ADRs, this study confirms that Prothromplex Total is safe and effective in immediately reversing the effects of oral anticoagulant therapy with respect to normalization of increased INR and restoring levels of vitamin K-dependent procoagulants. Additionally, Prothromplex Total treatment of subjects undergoing interventional procedures prevented excessive bleeding and decreased or stopped bleeding in subjects presenting with acute bleeding episodes.

DocuSigned by:  
  
B0F0E49816CB485...

30-Apr-2025 | 18:00 MESZ

(signature)

Applicant (Marketing  
Authorization Holder)

Klemens Gusenbauer  
Head of Regulatory Affairs, Austria  
Authorized Signatory  
Takeda Manufacturing Austria AG

Signiert von:

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestraße 67  
1221 Wien

**Abschlusszertifikat**

Umschlag-ID: B000D688-A3BF-478F-8C12-F142EC78505B	Status: Abgeschlossen
Betreff: Mit Docusign abschließen: Prothromplex Clinical Trial Report_Ukraine_update for signature_klgu...	
Quellumschlag:	
Dokumentenseiten: 12	Signaturen: 2
Zertifikatsseiten: 1	Initialen: 0
Signatur mit Anleitung: Aktiviert	Stempel: 2
Umschlag-ID-Stempel: Aktiviert	
Zeitzone: (UTC+01:00) Amsterdam, Berlin, Bern, Rom, Stockholm, Wien	
	Umschlagsteller: Klemens Gusenbauer 40 Landsdowne Street Cambridge, MA 02139 klemens.gusenbauer@takeda.com IP-Adresse: 10.103.81.9

**Eintragsverfolgung**

Status: Original	Inhaber: Klemens Gusenbauer	Standort: DocuSign
30-Apr-2025   17:55	klemens.gusenbauer@takeda.com	

**Unterzeichnerereignisse**

Klemens Gusenbauer  
klemens.gusenbauer@takeda.com  
Head of Regulatory Affairs  
Takeda Pharmaceuticals - Plattform  
Sicherheitsstufe: E-Mail, Kontoauthentifizierung (keine)

**Signatur**



Signaturübernahme: Hochgeladenes Signaturbild  
Mit IP-Adresse: 147.161.131.26

**Zeitstempel**

Gesendet: 30-Apr-2025 | 17:56  
Eingesehen: 30-Apr-2025 | 17:56  
Signiert: 30-Apr-2025 | 18:00  
Selfservice-Signieren

**Vereinbarung bezüglich elektronischer Unterlagen und Signaturen:**  
Nicht über Docusign angeboten

Vor-Ort-Unterzeichner – Ereignisse	Signatur	Zeitstempel
<b>Bearbeiterversandereignisse</b>	Status	Zeitstempel
<b>Beauftragtenzustellereignisse</b>	Status	Zeitstempel
<b>Vermittlerversandereignisse</b>	Status	Zeitstempel
<b>Zertifizierter Versand - Ereignisse</b>	Status	Zeitstempel
<b>Kopienereignisse</b>	Status	Zeitstempel
<b>Zeugen-Ereignisse</b>	Signatur	Zeitstempel
<b>Notarereignisse</b>	Signatur	Zeitstempel
<b>Umschlagereignisse – Überblick</b>	Status	Zeitstempel
Umschlag gesendet	Hash-codiert/verschlüsselt	30-Apr-2025   17:56
Zertifiziert zugestellt	Sicherheitsprüfung ausgeführt	30-Apr-2025   17:56
Signiervorgang abgeschlossen	Sicherheitsprüfung ausgeführt	30-Apr-2025   18:00
Abgeschlossen	Sicherheitsprüfung ausgeführt	30-Apr-2025   18:00
<b>Zahlungen</b>	Status	Zeitstempel

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, розділ IV)

### Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — Протромплекс Тотал (500 МО)  
номер реєстраційного посвідчення)
2. Заявник
3. Виробник Такеда Мануфекчурінг Австрія АГ
4. Проведені випробування:  так  ні Якщо ні, обґрунтувати
- 1) тип лікарського засобу, за яким  
проводилася або планується реєстрація Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування,  
кодований номер клінічного випробування Міжнародне багатоцентрове проспективне відкрите  
нерандомізоване неконтрольоване дослідження,  
метою якого була оцінка ефективності та безпеки  
застосування препарату Протромплекс Тотал для  
відміни дії пероральних антикоагулянтів у пацієнтів  
із набутим дефіцитом факторів згортання крові  
протромбінового комплексу (II, VII, IX, X)  
(ідентифікатор дослідження 220901)
6. Фаза клінічного випробування Фаза 4
7. Період проведення клінічного  
випробування з 09 липня 2010 по 07 квітня 2012 (21 місяць)
8. Країни, де проводилося клінічне  
випробування Австрія та Угорщина
9. Кількість учасників дослідження  
запланована: 60  
фактична: 62 зареєстрованих, з яких 61 учасник  
отримав щонайменше одну інфузію  
Оцінка ефективності та безпеки застосування  
препарату Протромплекс Тотал для негайної відміни  
дії пероральної антикоагулянтної терапії за  
допомогою антагоністів вітаміну К у пацієнтів із  
набутим дефіцитом факторів згортання крові  
протромбінового комплексу (II, VII, IX, X)
10. Мета та вторинні цілі клінічного  
випробування

*Земко Вушич*  
*Директор по реєстрації*  
*Такеда Мануфекчурінг Австрія АГ*

11. Дизайн клінічного випробування

Проспективне нерандомізоване неконтрольоване дослідження фази 4 для оцінки ефективності та безпеки застосування препарату Протромплекс Тотал

Право брати участь у цьому дослідженні мали лише ті пацієнти, які відповідали ВСІМ наведеним нижче критеріям:

12. Основні критерії включення

- щонайменше 18 років на момент включення; набутий дефіцит факторів згортання крові протромбінового комплексу (II, VII, IX, X), спричинений пероральною антикоагулянтною терапією антагоністами вітаміну К, що потребує відміни антикоагулянтної дії для проведення термінової хірургічної операції, інвазивної процедури або при виникненні гострої кровотечі
- Надання письмової інформованої згоди
- МНВ  $\geq 2,0$  на скринінгу
- Отримання стабільних доз антикоагулянтної терапії або підтверджене стабільне МНВ протягом 72 годин перед скринінгом

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Протромплекс Тотал випускається у вигляді ліофілізованого порошку з розчинником (водою для ін'єкцій) для розведення. Способом введення є внутрішньовенна інфузія.

Дозу підбирають з урахуванням значення МНВ у такий спосіб:

МНВ	Доза (МО/кг фактора IX)
2,0–3,9	25
4,0–6,0	35
>6,0	50

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії

Н/З: неконтрольоване дослідження

15. Супутня терапія

Немає

16. Критерії оцінки ефективності

Первинні кінцеві точки ефективності:

- Частка учасників, які досягли нормалізації МНВ до значення  $\leq 1,3$  протягом  $30 \pm 5$  хвилин після введення препарату Протромплекс Тотал

Вторинні кінцеві точки ефективності:

- Кількість доз, необхідних для досягнення нормалізації МНВ
- Скорочення ПЧ (виражене у відсотках від нормальної коагуляційної активності)

*Генерал-директор*  
*Директор по розробці*  
*С. С. С.*

- Відновлення факторів згортання крові II, VII, IX та X in vivo через 30±5 хвилин після введення препарату Протромплекс Тотал

Кінцеві точки безпеки:

17. Критерії оцінки безпеки

- Небажані реакції (НР)
- Маркери коагуляції (фібриноген, D-димер, активність білка С, активність антитромбіну, активність факторів згортання крові II, VII, IX та X)

18. Статистичні методи

Первинну кінцеву точку аналізували за точковою оцінкою та 95% довірчим інтервалом (ДІ) Клопера–Пірсона для частки учасників з МНВ  $\leq 1,3$  упродовж 30±5 хвилин після введення останньої дози препарату Протромплекс Тотал. Аналізи для вторинних кінцевих точок і пошукової кінцевої точки включали точкові інтервальні оцінки, гістограми, графіки Каплана–Майєра, коробкові графіки та інші описові статистичні дані. Дані з безпеки були узагальнені за допомогою описової статистики.

19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)

Резюме демографічних даних і вихідних характеристик пацієнтів (n=61)	
Вік, медіана (діапазон), роки	73,0 (25–93)
Зріст, медіана (діапазон), см	172,0 (151–185)
Маса тіла, медіана (діапазон), кг	82,00 (54,0–115,3)
ІМТ, медіана (діапазон), кг/м <sup>2</sup>	27,55 (19,9–36,6)
Стать, n (%)	
Жіноча	20 (32,8)
Чоловіча	41 (67,2)

20. Результати ефективності

**Первинна кінцева точка:** серед 61 пацієнта, яким вводили препарат Протромплекс Тотал, 59 учасників мали дані щодо первинної кінцевої точки і були включені до популяції для повного аналізу (ФА-популяції); 58 учасників ФА-популяції відповідали всім критеріям включення/виключення і були включені до популяції пацієнтів, які виконали вимоги протоколу (РР-популяції). Усі 59 учасників (95% ДІ 93,9–100,0) у ФА-популяції та всі 58 учасників (95% ДІ 93,8–100,0) у РР-популяції досягли нормалізації МНВ до значення  $\leq 1,3$  упродовж 30±5 хвилин після введення препарату Протромплекс Тотал.

*Горанко Вушич*  
*Менеджер з розробки*  
*Самуїла С*

**Вторинні кінцеві точки ефективності:** усі учасники FA-популяції і PP-популяції потребували лише однієї інфузії для досягнення нормалізації МНВ до значення  $\leq 1,3$ . Медіанне значення МНВ через 30 хвилин після інфузії становило 1,03 (діапазон 1,00–1,29) як у FA-популяції, так і у PP-популяції. Скорочення ПЧ було виражене у відсотках від нормальної коагуляційної активності й було схожим в обох популяціях. Після інфузії препарату Протромплекс Тотал коагуляційна активність у пацієнтів FA-популяції швидко зросла з медіанного вихідного значення 15,00% (діапазон 2,00–46,00%) до 82,50% (діапазон 60,00–150,00%) через 15 хвилин та 84,00% (діапазон 59,00–150,00%) через 30 хвилин. В обох популяціях показники відновлення *in vivo* були схожими. У FA-популяції медіанні показники відновлення факторів згортання крові II, VII, IX та X *in vivo* через  $30 \pm 5$  хвилин після інфузії становили 2,03 МО/дл:МО/кг (95% ДІ 1,91–2,12 МО/дл:МО/кг), 1,76 МО/дл:МО/кг (95% ДІ 1,76–2,29 МО/дл:МО/кг), 1,12 МО/дл:МО/кг (95% ДІ 1,05–1,21 МО/дл:МО/кг) і 1,85 МО/дл:МО/кг (95% ДІ 1,75–1,95 МО/дл:МО/кг) відповідно.

Загалом у 24 учасників було зареєстровано 66 НЯ (33 легких, 28 середньої тяжкості і 5 тяжких), більшість з яких були легкими, несерйозними явищами (1 випадок пірексії (оціненої як легка)), 8 являли собою СНЯ (2 летальних випадки, жоден з яких не був пов'язаний з лікуванням), а 2 з цих СНЯ (гострий інфаркт міокарда і тромбоз глибоких вен) вважалися можливо пов'язаними з лікуванням. Обидва учасники, у яких виникли два тромботичних СНЯ, мали кілька супутніх захворювань і потенційних факторів ризику. Маркери коагуляції вказували на різні закономірності змін протягом 72-годинного періоду після введення препарату Протромплекс Тотал: активність антитромбіну залишалася постійною в межах діапазону нормальних значень; з плином часу рівні D-димеру та фібриногену зміщувалися від «переважно в межах діапазону нормальних значень» до «переважно вище діапазону нормальних значень»; значення білка С змінилися від «переважно нижче діапазону нормальних значень» на вихідному рівні до «переважно в межах діапазону нормальних значень» протягом першої години після інфузії, а потім знову знизилися.

21. Результати безпеки

22. Висновок

На завершення слід зазначити, що первинна кінцева точка дослідження була досягнута: усі учасники, які отримували препарат Протромплекс Тотал, досягли нормалізації МНВ до значення  $\leq 1,3$  упродовж  $30 \pm 5$  хвилин після інфузії.

Однієї інфузії препарату Протромплекс Тотал було достатньо всім пацієнтам для нормалізації МНВ упродовж 30 хвилин, а більшості пацієнтів — для нормалізації коагуляційної активності упродовж 15 хвилин після інфузії. У поєднанні з низькою частотою небажаних реакцій результати цього дослідження підтверджують, що препарат Протромплекс Тотал є безпечним та ефективним у негайній відміні ефектів пероральної антикоагулянтної терапії з точки зору нормалізації підвищеного МНВ і відновлення рівнів вітамін К-залежних прокоагулянтів. До того ж, застосування препарату Протромплекс Тотал у пацієнтів, які проходили інтервенційні процедури, запобігало надмірній кровотечі та зменшувало або зупиняло кровотечу у пацієнтів з гострою кровотечею.

/електронний підпис/  
(підпис)

30.04.2025 / 18:00

Клеменс Гузенбауер (Klemens  
Gusenbauer)

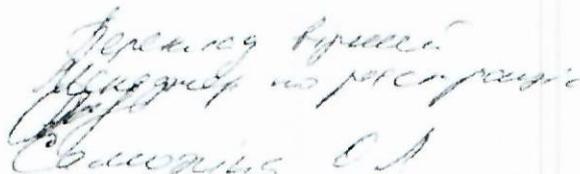
Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

Керівник відділу регуляторних  
питань, Австрія

Уповноважена особа з правом  
підпису

Такеда Мануфактурінг Австрія  
АГ

/штамп:  
Такеда Мануфактурінг Австрія АГ  
Індустріштрассе 67  
1221 Відень/



### Сертифікат

Ідентифікатор конверта : B000D688-A3BF-478F-8C12-F142EC78505B Статус : Завершено Тема : У комплекті з Docusign: Клінічні випробування

протромплексу Report\_Ukraine\_update для

signature\_klgu..... Джерело Конверт : Сторінки документа : Марки : 2  
12 Сторінки сертифіката : 1 Підпис з інструкціями : Автор  
Включено Конверт Ідентифікаційна марка : Включено  
Часовий пояс : (UTC+01:00) Амстердам , Берлін , Берн ,  
Рим , Стокгольм , Відень Шельфмарки : 2 Ініціали : 0

обкладинки : Клеменс  
Гузенбауер  
40 Landsdowne Street Cambridge, MA  
02139  
klemens.gusenbauer@takeda.com IP-  
адреса : 10.103.81.9

### Відстеження лістингу

Статус: Оригінал

30- квітень -2025 | 17:55

Власник : Клеменс Гузенбауер

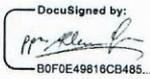
klemens.gusenbauer@takeda.com Місцезнаходження :

DocuSign

### Події підписувача

Клеменс Гузенбауер klemens.gusenbauer@takeda.com  
керівником відділу регуляторних питань Takeda  
Pharmaceuticals - Рівень безпеки платформи :  
електронна пошта , автентифікація облікового запису ( немає )

### Підпис



### Позначка часу

Опубліковано : 30 квітня 2025  
р . | 17:56 Переглядив : 30  
квітня 2025 | 17:56 Підписано :  
30 квітня 2025 | 18:00  
Самостійне підписання

Отримання підпису : Завантажено зображення підпису з IP- адресою : 147.161.131.26

### Договір про електронні документи та підписи :

Не пропонується через Docusign

Події для підписантів на місці	Підпис	Позначка часу
Події відвантаження процесора	Статус	Позначка часу
Делегування подій з доставки	Статус	Позначка часу
Посередницькі диспетчерські події	Статус	Позначка часу
Сертифікована доставка - Події	Статус	Позначка часу
Копіювання подій	Статус	Позначка часу
Свідок подій	Підпис	Позначка часу
Заходи нотаріуса	Підпис	Позначка часу
Огляд подій у конверті	Статус	Позначка часу
Конверт відправлено	Хеш - кодований / зашифрований ,	30- квітень -2025   17:56
Засвідчено Доставлено	запуск перевірки безпеки , запуск	30- квітень -2025   17:56
Підписано Повністю Виконано	перевірки безпеки	30- квітень -2025   18:00
		30- квітень -2025   18:00
Платежі	Статус	Позначка часу

*Клеменс Гузенбауер*  
Менеджер по розробці  
Служба IT