



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):	FEIBA 100 U/ml powder and solvent for solution for infusion
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	
2) Trials conducted	☒ X yes ☐ no If not, substantiate
A nonclinical program for FEIBA (also known as FEIBA NF [nanofiltration] or FEIBA NF/VH [nanofiltration/vapor heated]) was conducted in 2005 to demonstrate comparability regarding efficacy and safety to the vapor heated predecessor product FEIBA VH. The FEIBA STAR program (FEIBA 100 U/ml) (also known as BAX604) investigated the tolerability and safety of FEIBA reconstituted in a 50% reduced volume of sterile water for injection, and the safety of higher infusion rates (up to 10 U/kg/min) in patients with hemophilia A or B with inhibitors. To support FEIBA STAR, a nonclinical program to evaluate different infusion rates and low volume reconstitution of FEIBA was completed between 2009 and 2014.	
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	Two primary pharmacodynamics studies were performed with FEIBA and FEIBA STAR: In non-GLP-compliant Study RD_VB_060503, the hemostatic efficacy of three lots of FEIBA was compared to the predecessor product FEIBA VH in FVIII-inhibited rabbits. New Zealand White (NZW) rabbits were anesthetized and infused with anti-FVIII-inhibitor plasma to induce a state of FVIII deficiency characterized by steady bleeding after cutting the cuticle. After measuring the bleed rate, the test or reference substances (FEIBA or FEIBA VH at a dose of 100 U/kg bodyweight or buffer) were infused intravenously (IV) at an infusion rate of 3.3 U/kg/min. The cuticle bleed rate was measured simultaneously to substance application. Thirty minutes after



Better Health, Brighter Future

	substance application, the cuticle bleed rate was measured again. FEIBA and FEIBA VH at a dose of 100 U/kg and an infusion rate of 3.3 U/kg/min reduced the bleeding rate to approximately zero, indicating a strong procoagulant activity. No statistically significant difference in the ability to reduce the rate of blood flow was found between FEIBA and FEIBA VH, indicating that the introduction of nanofiltration did not alter the hemostatic activity of FEIBA. The objective non-GLP compliant Study 76139 was to assess the in-vivo efficacy of FEIBA STAR in comparison with FEIBA in FVIII-inhibited rabbits after a single IV (bolus) administration. Endpoints included blood loss measured before and after treatment with either FEIBA STAR or FEIBA. Clinical signs and body weight were also evaluated. The study was performed in 42 male NZW rabbits (six animals per group). Each rabbit was treated IV with FVIII-inhibitor plasma. Approximately 45 minutes later, the rabbits were anesthetized, the nail on digit II of the right hind limb was cut, and blood was collected for 30 minutes by immersing the bleeding nail in a tube with 0.9% saline. Following the first collection period, the rabbits were treated IV with the test item (10, 50, or 100 U/kg FEIBA STAR) or control item (10, 50, or 100 U/kg FEIBA; buffer for FEIBA STAR), and blood was collected for another 30 minutes. Treatment with FEIBA STAR or FEIBA resulted in dose-related lower relative blood loss when compared to treatment with buffer for FEIBA STAR (median relative blood loss: 110%). Median relative blood loss after treatment with FEIBA STAR was 71%, 2%, and 4% at doses of 10, 50, or 100 U/kg, respectively. The results for FEIBA administered at the same doses were 104%, 3%, and 3%. Reduction in relative blood loss was statistically significant (at the 5% level) after treatment with FEIBA STAR or FEIBA at doses of 50 or 100 U/kg when compared to treatment with buffer. Treatment with FEIBA STAR at doses of 10, 50, or 100 U/kg resulted in similar relative blood loss when compared to treatment with FEIBA at the same doses.
2) secondary pharmacodynamics	No secondary pharmacodynamic studies were conducting, which is considered acceptable in view of the existing knowledge about pharmacology of FEIBA.
3) safety pharmacology	Three Good Laboratory Practices (GLP)-compliant were performed in two models to evaluate the safety pharmacology of FEIBA and FEIBA STAR: In GLP-compliant Study PV1470405, the anaphylactoid potential of FEIBA and FEIBA VH was compared by measuring bronchospastic activity after rapid (90 seconds) intra-arterial (i.a.) injection of 200 U/kg into anesthetized guinea pigs. In this study, male Dunkin Hartley guinea pigs were randomized to receive i.a. administration of one of three lots of FEIBA, one of three lots of FEIBA VH (reference article), or formulation buffer. This design resulted in seven



Better Health, Brighter Future

	experimental groups of six guinea pigs per group (total n=42). As a positive control, a dose of 5 mg/kg human immunoglobulin for intramuscular use was administered i.a. to each animal 20 minutes after the injection of the test substance. This positive control ensured that an anaphylactoid reaction could be triggered in each animal. A statistical comparison of the percentage of animals showing positive reactions to the two test articles showed no significant difference between FEIBA and FEIBA VH. The maximal change in pulmonary inflation pressure during the initial 10 minutes following test substance administration was compared for FEIBA and FEIBA VH. No statistically significant differences in pulmonary inflation pressure for each study article and formulation buffer were observed. Taken together, these data suggest that the risk of anaphylactoid bronchospasm after administration of FEIBA is at least as unlikely in clinical use as after administration of FEIBA VH. In GLP-compliant Study PV1520401, the risk of thrombus formation after administration of FEIBA and FEIBA VH was compared in Zika rabbits. Anesthetized rabbits of undetermined sex were assigned to receive IV administration of one of three lots of FEIBA or one of three lots of FEIBA VH at 1, 4, 10, 20, and 40 U/kg (infusion rates of 4, 16, 40, 80, and 160 U/kg/min), respectively. This design resulted in 30 experimental groups of six rabbits per group (total n=180). Nearly identical dose-response was observed for both preparations compared. There were no statistically significant differences detected between the mean scores for thrombus formation with FEIBA and FEIBA VH. It can be concluded that the additional nanofiltration procedure has no effect on the thrombogenic potential in the rabbit stasis model. In GLP-compliant Study PV1520401, the thrombogenic potential after a single IV administration of FEIBA STAR was assessed in comparison to FEIBA in a rabbit stasis model. The thrombogenic potential following a single administration of FEIBA STAR or FEIBA was evaluated in a total of 18 NZW rabbits allocated to three groups. In the treatment groups, 4 U/kg were administered within 15 seconds, which results in an infusion rate of 16 U/kg/min. One group received FEIBA 20 U/kg as a positive control. Venous stasis was induced by a double ligation positioned on a 1.5 cm segment of the exposed jugular vein. The thrombus scores obtained in this study showed that the thrombogenic potential of FEIBA STAR is no greater than that of FEIBA in the rabbit stasis model. Based on these results, FEIBA STAR can be considered comparable to FEIBA with regards to thrombogenicity.
4) pharmacodynamic interactions	No specific studies on pharmacodynamic drug interaction were conducted with FEIBA and FEIBA STAR 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 FEIBA 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 FEIBA and FEIBA STAR.
7) other pharmacokinetic studies	No other studies on pharmacokinetics were performed with FEIBA and FEIBA STAR.
4. Toxicology:	
1) Single dose toxicity	Four single-dose toxicity studies were conducted with FEIBA and FEIBA STAR: The aim of GLP-compliant Study PV1490401 was to compare the safety profile of FEIBA with that of FEIBA VH in terms of acute toxicity after single IV administration in Naval Medical Research Institute (NMRI) mice. Male and female mice were randomly assigned by means of a block randomization plan to groups receiving IV administration of either one of three lots of FEIBA, one of three lots of FEIBA VH, formulation buffer, or isotonic saline. FEIBA and FEIBA VH were administered at doses of 300, 600, and 1200 U/kg each. The formulation buffer preparation was administered at volumes equivalent to the highest volumes injected with 300, 600, and 1200 U/kg FEIBA (13.9, 27.8, and 55.6 mL/kg). Saline was administered at 55.6 mL/kg. This design resulted in 22 experimental groups of ten mice per group (total n=220). The no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) for FEIBA and FEIBA VH for this study in mice was 300 U/kg, which is 3-fold the highest recommended dose in humans. The aim of GLP-compliant Study PV1500401 was to compare the safety profile of FEIBA with that of FEIBA VH in terms of acute toxicity after single intravenous administration in rats. Male and female rats were randomly assigned by means of a randomization plan to groups receiving IV administration of either one of three lots of FEIBA, one of three lots of FEIBA VH, formulation buffer, or isotonic saline. FEIBA and FEIBA VH were administered at doses of 100 and 300 U/kg each. Formulation buffer and saline were



administered as negative control items at volumes equivalent to the highest volumes administered with 100 or 300 U/kg of FEIBA. This design resulted in 15 experimental groups of ten rats (five males and five females) per group (total n=150). No deaths or signs of toxicity occurred in any of the groups treated with saline, formulation buffer, or with FEIBA or FEIBA VH at the 100 U/kg dose level. At the 300 U/kg dose level, one of 30 animals treated with FEIBA died as a sequel of tongue swelling followed by tongue necrosis, which led to death by starvation. Clinical symptoms, such as swollen tongues or behavioral depression after treatment were observed at this dose level for FEIBA as well as for FEIBA VH. No statistically significant differences could be detected in the animals treated with either FEIBA or FEIBA VH for any of these observations, or for body mass development. The NOAEL for this study in rats is therefore 100 U/kg for FEIBA as well as for FEIBA VH.

The objective of non-GLP compliant Study AU0209W01 was to assess toxicity and local tolerability after IV administration of two doses of 100 U/kg FEIBA (six hours apart) in rats to evaluate the effect of the different infusion rates on thrombotic adverse events. The infusion rates applied were 2, 10, 30, and 100 U/kg/min (two male and two female rats per group). Saline was administered at the highest infusion rate as a negative control. There were no mortalities, and no adverse clinical signs were observed during the study. The rats' body weight, hematocrit, platelet count and macroscopic pathology were not affected by FEIBA administration. Prothrombin time (PT) values decreased after one dose of FEIBA at all infusion rates tested due to the pharmacological mechanism of FEIBA. Treatment with one dose of 100 U/kg FEIBA resulted in increased activated partial thromboplastin time (aPTT) values in all animals at all infusion rates tested. However, these effects were considered not to be toxicologically significant, not relevant for the human situation, and did not correlate to the infusion rates applied. Thromboembolic changes were detected microscopically in several organs (heart, aorta, and administration sites) at all infusion rates tested, but neither thromboembolic nor degenerative changes were recorded for the lungs, kidneys, liver, brain, or spinal cord. The administration site showed a transient discoloration after administration of 100 U/kg FEIBA at rates of 10 and 30 U/kg/min with a complete recovery after 24 hours and formation of thrombi at all infusion rates. The incidence or severity of the local or systemic histopathological changes did not correlate with increasing infusion rates. In conclusion, treatment of rats with two IV doses of 100 U/kg FEIBA administered at infusion rates ranging from 2 to 100 U/kg/min (up to 10-fold the maximum infusion rate in clinical use) induced thromboembolic changes in several organs (heart, aorta, and injection site). The signs of thromboembolic effects observed are considered an exaggerated pharmacological effect, deemed to be



Better Health, Brighter Future

	solely attributable to the procoagulant effect of FEIBA applied to an animal model with a normal coagulation system which does not mimic human hemophilia. Neither the incidence, nor the severity of reactions correlated with increasing infusion rates. The objective of non-GLP compliant Study WH1109 was to assess toxicity and local tolerability of IV administration of 100 U/kg FEIBA (two doses, six hours apart) at different infusion rates in rabbits pretreated with anti-FVIII inhibitor plasma (transient human FVIII inhibitor rabbit model). The infusion rates applied were 2 and 100 U/kg/min (n=6 male per group). All animals receiving two doses of FEIBA at 100 U/kg at infusion rates of either 100 U/kg/min or 2 U/kg/min survived and did not show any clinical symptoms. Prothrombin time values after the first administration of FEIBA decreased at all infusion rates tested due to the pharmacological mechanism of FEIBA and returned to baseline values after 24 hours. Hematocrit, aPTT and fibrinogen were unaffected by FEIBA treatment, but there was a more pronounced drop in platelet count in the group receiving 100 U/kg/min than in the group receiving 2 U/kg/min. However, this was not correlated with any clinical signs and other clinical pathology changes, or with higher incidence or severity of pathohistological changes in the group receiving 100 U/kg/min compared to 2 U/kg/min. Morphological changes included thromboembolic changes in the heart at both infusion rates, and in the lungs at 2 U/kg/min only. These changes reflect a pharmacological effect of the highly potent pro-coagulant FEIBA. Increasing the infusion rate did not correlate with increased incidence or severity of thrombi. Assessment of local tolerability found thrombi at the administration site in both test item groups with no correlation between increasing incidence or severity and the increased infusion rate. Signs of inflammation were seen in all groups, including the negative control group. These inflammatory reactions were most likely caused by the long dwelling time of the venous catheter, lasting for up to eight hours from the administration of the inhibitor plasma until the end of the second infusion. In conclusion, a pronounced drop in platelet count was observed in the higher infusion rate group (100 U/kg/min which is 10-fold the maximum infusion rate in clinical use) was not correlated with any clinical signs or other clinical pathology changes. All other changes were not correlated with the higher infusion rate in terms of increased incidence or severity.
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 FEIBA and FEIBA STAR, additional repeat-dose toxicity studies are not deemed necessary. Therefore, in light of legislation restricting



Better Health, Brighter Future

	animal experimentation to meaningful and necessary tests, nonclinical studies with repeated doses were not conducted.
3) Genotoxicity: in vitro	Genotoxicity studies were not performed in accordance with current guidelines outlined in ICH S6(R1). Humans treated with FEIBA and FEIBA STAR receive native homologous protein and therefore mutagenic effects are not anticipated. FEIBA and FEIBA STAR are unlikely to interact directly with DNA or other chromosomal material.
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	
4) Carcinogenicity: long-term studies	Carcinogenicity studies were not performed in accordance with current guidelines outlined in ICH S6(R1). Since humans treated with FEIBA and FEIBA STAR 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.
short-term studies or mid-term studies	
additional studies	
5) Reproductive and developmental toxicity: effects on fertility and early embryonic development	No studies on reproductive and developmental toxicity were performed as testing of a human protein by repeated administration to animals would not be meaningful.
embryotoxicity	
prenatal and postnatal toxicity	
studies in which medication is administered to the offspring (immature animals) and/or long-term effects are assessed	
6) local tolerance	Two local tolerance studies were conducted with FEIBA and FEIBA STAR: The aim of GLP-compliant Study PV1510401 was to compare the local tolerance of FEIBA with that of FEIBA VH after i.a., IV, and paravenous (PV) application in rabbits. Three lots of FEIBA were compared with three lots of FEIBA VH or formulation buffer for FEIBA (negative control). Each of the seven items was either administered i.a. or IV, both at a volume of 10 mL (within 2 min), or PV at a volume of 0.5 mL into the right ear of each of four rabbits (two male, two female), resulting in a total of 84 rabbits. An equivalent volume of isotonic saline was given as negative control to the left ear by the same route. No alterations in behavior were seen in the animals during the observation period. Macroscopically examined i.a. and PV (possible misapplication routes) groups showed irritations with all the test and active control items. Groups receiving IV administration (route of administration in patients) were normal, with one exception. This animal showed a venous thrombosis after injection of FEIBA and also in the control ear after injection of isotonic saline which points to an individual reaction. No irritations were visible with formulation buffer after i.a. and IV administration, whereas after PV administration small hematomas were visible. The



	histological results generally were in accordance with macroscopic diagnosis. Comparing the number of animals with macroscopic and microscopic alterations within the different administration routes, no statistically significant differences between the FEIBA-preparations (FEIBA or FEIBA VH) could be detected. The objective of GLP-compliant Study 40668 TAL was to evaluate local tolerance of FEIBA STAR following IV, i.a., or PV administration in rabbits. Thirty-six male NZW rabbits were allocated equally to nine test groups (four males in each group). For each test or reference item, one group received IV administration (2 mL/animal), a second group received i.a. administration (2 mL/animal), and a third group received PV administration (0.5 mL/animal). The first three groups received buffer for FEIBA STAR and were used as control groups; three groups received the test item, FEIBA STAR; and three groups were treated with the reference item, FEIBA. The right ear of each animal was treated with 0.9% NaCl under the same experimental conditions and acted as a negative control site for all animals. No clinical signs indicative of systemic toxicity were noted during the study. FEIBA and FEIBA STAR were well tolerated following a single IV or i.a. injection. Following a single PV injection of FEIBA STAR, a mild local irritation was observed. Local irritation was also observed with the reference item FEIBA, but was slightly less pronounced than with FEIBA STAR, indicating that misapplication of FEIBA STAR as well as FEIBA should be avoided.
7) additional toxicity studies: antigenicity (antibody response) immunotoxicity study of the mechanisms of action drug dependence toxicity of metabolites toxicity of impurities other	No other toxicity studies were performed.
5. Conclusions on non-clinical study	In order to evaluate comparability concerning efficacy and safety of FEIBA and its predecessor product FEIBA VH, in vivo pharmacology studies were performed. In a rabbit bleeding model closely imitating the situation in patients, statistically equal efficacy was demonstrated. In addition, FEIBA showed the same safety profile as the predecessor FEIBA VH in safety pharmacology studies. In single-dose toxicity studies, the NOAEL for FEIBA was 300 U/kg in mice and 100 U/kg in rats. Because these animals have a normal hemostatic system, coagulation disorders with higher doses of activated prothrombin complex preparations could be expected.



Better Health, Brighter Future

The thrombogenic potential of FEIBA STAR was no greater than that of FEIBA in the rabbit stasis model at an infusion rate of 16 U/kg/min (1.6-fold maximum infusion rate in clinical use). Based on these results, FEIBA STAR can be considered as safe as FEIBA with regards to thrombogenicity.

Investigation of local tolerance in rabbits indicated no statistically significant differences between the FEIBA preparations (FEIBA, FEIBA STAR) after IV administration. Mild local irritation was observed after PV administration; thus, misapplication should be avoided.

In two animal models, the appearance or severity of effects caused by FEIBA given twice with 100 U/kg six hours apart, did not correlate with increasing infusion rates. This suggests that neither faster infusion rate nor lower reconstitution volume of FEIBA will pose increased risks to human subjects.

In conclusion, the results of the nonclinical studies described herein indicate that the efficacy and safety profiles of FEIBA and FEIBA STAR are comparable. Infusion rates of up to 100 U/kg/min (10-fold the clinical infusion rate) of the low reconstituted product were applied which did not reveal additional concerns regarding adverse clinical signs.

DocuSigned by:

B0F0E49816CB485...

10-Okt-2024 | 21:54 MESZ

(signature)

Applicant (Marketing
Authorization Holder)

Klemens Gusenbauer
Head of Regulatory Affairs, Austria
Authorized Signatory
Takeda Manufacturing Austria AG
(full name)

Signiert von:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestraße 67
1221 Wien

Certificate Of Completion

Envelope Id: A5CE7F58F0C7485E9B7EA643472C9D61
Subject: Complete with DocuSign: Non-Clinical Trial Report FEIBA for signature_TMA.docx
Source Envelope:
Document Pages: 9
Certificate Pages: 2
AutoNav: Enabled
EnvelopeId Stamping: Enabled
Time Zone: (UTC+01:00) Amsterdam, Berlin, Bern,
Rome, Stockholm, Vienna

Status: Completed

Envelope Originator:
Andrea Schnabl-Sommer
40 Landsdowne Street
Cambridge, MA 02139
andrea.schnabl-sommer@takeda.com
IP Address: 136.226.199.87

Record Tracking

Status: Original
10-Oct-2024 | 08:25

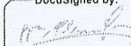
Holder: Andrea Schnabl-Sommer
andrea.schnabl-sommer@takeda.com

Location: DocuSign

Signer Events

Klemens Gusenbauer
klemens.gusenbauer@takeda.com
Head of Regulatory Affairs, A
Takeda Pharmaceuticals - Platform
Security Level: Email, Account Authentication
(None)

Signature

DocuSigned by:

B0F0E49816CB485...

Electronic Record and Signature Disclosure:
Not Offered via DocuSign

Signature Adoption: Uploaded Signature Image
Using IP Address: 165.225.200.195

Timestamp

Sent: 10-Oct-2024 | 08:28
Viewed: 10-Oct-2024 | 21:54
Signed: 10-Oct-2024 | 21:54

Electronic Record and Signature Disclosure:
Not Offered via DocuSign

In Person Signer Events

Signature

Timestamp

Editor Delivery Events

Status

Timestamp

Agent Delivery Events

Status

Timestamp

Intermediary Delivery Events

Status

Timestamp

Certified Delivery Events

Status

Timestamp

Carbon Copy Events

Status

Timestamp

Eveline
eveline.steinecker@takeda.com
Customer Administrator
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Security Level: Email, Account Authentication
(None)

COPIED

Sent: 10-Oct-2024 | 08:28
Viewed: 10-Oct-2024 | 11:02

Electronic Record and Signature Disclosure:
Not Offered via DocuSign

Witness Events

Signature

Timestamp

Notary Events

Signature

Timestamp

Envelope Summary Events

Status

Timestamps

Envelope Sent Hashed/Encrypted

10-Oct-2024 | 08:28

Логотип:
Такеда/

Гарне здоров'я — світле майбутнє

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):	ФЕЙБА 100 Од/мл, порошок і розчинник для розчину для інфузій
1) 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
2) Проведені випробування	☒ так ☐ ні Якщо ні, обґрунтувати Доклінічні дослідження препарату ФЕЙБА (також відомого як ФЕЙБА НФ [нанофільтрація] або ФЕЙБА НФ/НП [нанофільтрація / нагрівання парою]) були проведені в 2005 році, щоб продемонструвати порівнянність з ПРЕПАРАТОМ-попередником ФЕЙБА НП з точки зору ефективності та безпеки. У програмі дослідження препарату ФЕЙБА СТАР (ФЕЙБА 100 Од/мл, також відомого як ВАХ604) оцінювали переносимість і безпеку препарату ФЕЙБА, розведеного у зниженому на 50% об'ємі стерильної води для ін'єкцій, а також безпеку збільшення швидкості інфузії (до 10 Од/кг/хв) у пацієнтів з гемофілією А чи В, ускладненою інгібіторами. На підтримку реєстрації препарату ФЕЙБА СТАР у період між 2009 і 2014 роками були проведені доклінічні дослідження для оцінки різних швидкостей інфузії та розведення препарату ФЕЙБА у меншому об'ємі води для ін'єкцій.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Для препаратів ФЕЙБА та ФЕЙБА СТАР були проведені два дослідження первинної фармакодинаміки: У дослідженні RD_VB_060503, що не відповідало вимогам НЛП, гемостатичну ефективність трьох серій препарату ФЕЙБА порівнювали з препаратом-попередником ФЕЙБА НП на кролях з інгібованим фактором FVIII. Новозеландських білих (NZW) кролів анестезували та вводили інфузійно плазму з інгібіторами FVIII, щоб викликати стан дефіциту FVIII, який спричиняє постійну кровотечу після відрізання кутикули. Після вимірювання швидкості кровотечі досліджувані або контрольні препарати (ФЕЙБА або ФЕЙБА НП у дозі 100 Од/кг маси тіла або буфер) вводили внутрішньовенно (в/в) зі швидкістю інфузії 3,3 Од/кг/хв. Швидкість кровотечі з кутикули вимірювали одночасно із застосуванням речовини. Через тридцять хвилин після цього швидкість кровотечі з кутикули вимірювали знову.

Такеда Мануфактурінг Австрія АГ
Індустріштрассе 67
1221 Відень, Австрія
Господарський суд Відня. FN: 201876 b. UID: ATU 50560806

/Логотип:
Такеда/

Гарне здоров'я — світле майбутнє

	Застосування препаратів ФЕЙБА та ФЕЙБА НП у дозі 100 Од/кг зі швидкістю інфузії 3,3 Од/кг/хв призвело до зниження швидкості кровотеч приблизно до нуля, що вказує на виражену прокоагулянтну активність. Між препаратами ФЕЙБА та ФЕЙБА НП не було виявлено статистично значущої різниці в здатності зменшувати швидкість кровотоку, тобто нанофільтрація не змінює гемостатичну активність препарату ФЕЙБА. Метою дослідження 76139, що не відповідало вимогам НЛП, була оцінка ефективності препарату ФЕЙБА СТАР in vivo у порівнянні з препаратом ФЕЙБА у кролів з інгібіторами FVIII після однократного в/в (болюсного) введення. Кінцеві точки включали вимірювання крововтрати до та після застосування препаратів ФЕЙБА СТАР та ФЕЙБА. Також оцінювали клінічні ознаки та масу тіла. Дослідження проводили на 42 самцях кролів лінії NZW (по шість тварин на групу). Кожному кролю внутрішньовенно вводили плазму з інгібіторами FVIII. Приблизно через 45 хвилин кролям вводили наркоз, зрізали кіготь на другому пальці правої задньої кінцівки і протягом 30 хвилин збирали кров шляхом занурення кровоточивого кігтя в пробірку з 0,9% фізіологічним розчином. Після першого періоду збору кролям внутрішньовенно вводили досліджуваний (10, 50 або 100 Од/кг препарату ФЕЙБА СТАР) або контрольний препарат (10, 50 або 100 Од/кг препарату ФЕЙБА; буфер для препарату ФЕЙБА СТАР), і кров збирали ще 30 хвилин. Застосування препаратів ФЕЙБА СТАР та ФЕЙБА призвело до зменшення відносної крововтрати залежно від дози порівняно із застосуванням буфера для препарату ФЕЙБА СТАР (медіанна відносна крововтрата: 110%). Після застосування препарату ФЕЙБА СТАР медіанна відносна крововтрата становила 71%, 2% і 4% для доз 10, 50 або 100 Од/кг відповідно. Для препарату ФЕЙБА ці показники становили 104%, 3% та 3%. Після введення препаратів ФЕЙБА СТАР та ФЕЙБА у дозах 50 або 100 Од/кг зменшення відносної крововтрати було статистично значущим (на рівні 5%) порівняно із застосуванням буфера. Введення препарату ФЕЙБА СТАР у дозах 10, 50 або 100 Од/кг призвело до отримання схожих показників відносної крововтрати, що і введення препарату ФЕЙБА у тих самих дозах.
2) вторинна фармакодинаміка	Жодні дослідження вторинної фармакодинаміки не проводилися, що вважається прийнятним з огляду на актуальні знання про фармакологію препарату ФЕЙБА.
3) фармакологія безпеки	Щоб оцінити фармакологію безпеки препаратів ФЕЙБА та ФЕЙБА СТАР, на двох моделях були проведені три дослідження, що відповідали вимогам належної лабораторної практики (НЛП): У дослідженні PV1470405, що відповідало вимогам НЛП, анафілактоїдний потенціал препаратів ФЕЙБА та ФЕЙБА НП порівнювали шляхом вимірювання бронхоспастичної активності після швидкої (90 секунд) внутрішньоартеріальної (в/а) ін'єкції 200 Од/кг морським свинкам під наркозом. У цьому дослідженні самців морських свинок лінії Данкін–Хартлі рандомізували для внутрішньоартеріального введення препарату ФЕЙБА однієї з трьох серій, препарату ФЕЙБА НП однієї з трьох серій (контрольного препарату) або буфера. Це дозволило отримати 7 експериментальних груп по шість морських свинок у групі (загалом n=42).

/Логотип:
Такеда/

Гарне здоров'я — світле майбутнє

	Через 20 хвилин після введення досліджуваної речовини кожна тварина отримала в/а ін'єкцію людського імуноглобуліну для внутрішньом'язового застосування у дозі 5 мг/кг у якості позитивного контролю. Такий позитивний контроль гарантував, що анафілактоїдна реакція буде викликана у кожної тварини. Статистичне порівняння відсотка тварин, у яких виникла позитивна реакція на дві досліджувані речовини, не виявило істотної різниці між препаратом ФЕЙБА та препаратом ФЕЙБА НП. Було виконано порівняння максимальної зміни тиску в легенях під час вдиху протягом перших 10 хвилин після введення препарату ФЕЙБА та ФЕЙБА НП. Для кожної досліджуваної речовини і для буфера не було відзначено жодних статистично значущих відмінностей у тиску в легенях під час вдиху. У сукупності ці результати свідчать про те, що ризик анафілактоїдного бронхоспазму після застосування препарату ФЕЙБА в клінічних умовах є щонайменше таким самим низьким, як і після застосування препарату ФЕЙБА НП. Метою дослідження PV1520401, що відповідало вимогам НЛП, було порівняння ризику тромбоутворення після введення препаратів ФЕЙБА та ФЕЙБА НП кролям породи Зіка. Кролям невизначеної статі, які перебували під наркозом, внутрішньовенно вводили препарат ФЕЙБА однієї з трьох серій або препарат ФЕЙБА НП однієї з трьох серій у дозах 1, 4, 10, 20 та 40 Од/кг (швидкість інфузії 4, 16, 40, 80 і 160 Од/кг/хв) відповідно. Це дозволило отримати 30 експериментальних груп по шість кролів у групі (загалом n=180). Для обох порівнюваних препаратів спостерігалася майже ідентична реакція «доза-відповідь». Для препаратів ФЕЙБА та ФЕЙБА НП не було виявлено статистично значущих відмінностей між середніми показниками тромбоутворення. Можна зробити висновок, що додаткова процедура нанофільтрації не має впливу на тромбогенний потенціал у кролячій моделі стазу. У дослідженні PV1520401, що відповідало вимогам НЛП, порівнювали тромбогенний потенціал препаратів ФЕЙБА СТАР та ФЕЙБА після однократного в/в введення у кролячій моделі стазу. Тромбогенний потенціал після однократного введення препарату ФЕЙБА СТАР або ФЕЙБА оцінювали у 18 кролів лінії NZW, розподілених на три групи. Тварини отримали дозу 4 Од/кг за 15 секунд, що відповідає швидкості інфузії 16 Од/кг/хв. У одній з груп кролі отримали препарат ФЕЙБА в дозі 20 Од/кг у якості позитивного контролю. Венозний стаз викликали шляхом накладання двох лігатур на 1,5-сантиметровий сегмент відкритої яремної вени. Показники тромбоутворення, отримані у кролячій моделі стазу, вказують на те, що тромбогенний потенціал препарату ФЕЙБА СТАР не більший, ніж у препараті ФЕЙБА. З огляду на ці результати препарат ФЕЙБА СТАР можна вважати порівнянним з препаратом ФЕЙБА з точки зору тромбогенності.
4) фармакодинамічні взаємодії	Спеціальні дослідження фармакодинамічних взаємодій на тваринних моделях для препаратів ФЕЙБА та ФЕЙБА СТАР не проводилися, оскільки проведення таких досліджень для фармацевтичних препаратів, отриманих із плазми крові людини, не є обов'язковим.

/Логотип:
Такеда/

Гарне здоров'я — світле майбутнє

3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Оскільки швидкість метаболічного кліренсу білків залежить від видової специфіки, введення людських факторів згортання крові тваринам надасть дані, які не є репрезентативними для клінічного застосування.
2) всмоктування	Тому фармакокінетичні дослідження абсорбції та розподілу на тваринах не проводились, а отже, валідація аналітичних методик не потрібна.
3) розподіл	
4) метаболізм	
5) виведення	Дослідження метаболізму та екскреції не проводилися. Препарат ФЕЙБА складається з ендogenous білка плазми крові людини, тому не підлягає метаболізму за участю цитохрому P450. Подібно до інших білків препарат зрештою розпадається на невеликі пептиди та окремі амінокислоти, які потім включаються в загальний білковий пул організму.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Спеціальні дослідження фармакокінетичної взаємодії лікарських засобів з препаратами ФЕЙБА та ФЕЙБА СТАР не проводили.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Інші дослідження фармакокінетики препаратів ФЕЙБА та ФЕЙБА СТАР не проводилися.
4. Токсикологія:	
1) Токсичність у разі одноразового введення	Для препаратів ФЕЙБА та ФЕЙБА СТАР були проведені чотири дослідження токсичності однократних доз: Метою дослідження PV1490401, що відповідало вимогам НЛП, було порівняння профілю безпеки препарату ФЕЙБА з профілем препарату ФЕЙБА НП з точки зору гострої токсичності після однократного в/в введення мишам Військово-морського медичного дослідницького інституту (NMRI). Шляхом блокової рандомізації самців і самок мишей розподілили на групи для в/в введення препарату ФЕЙБА з однієї з трьох серій, препарату ФЕЙБА НП з однієї з трьох серій, буфера або ізотонічного фізіологічного розчину. Кожен з препаратів ФЕЙБА та ФЕЙБА НП вводили в дозах 300, 600 і 1200 Од/кг. Буферний препарат вводили в об'ємах, еквівалентних максимальним об'ємам, введеним при застосуванні доз 300, 600 та 1200 Од/кг препарату ФЕЙБА (13,9, 27,8 та 55,6 мл/кг). Фізіологічний розчин вводили в дозі 55,6 мл/кг. Це дозволило отримати 22 експериментальні групи по десять мишей у групі (загалом n=220). У цьому дослідженні на мишах максимальна доза препарату, що не призводить до розвитку спостережуваних побічних ефектів (NOAEL), для препаратів ФЕЙБА та ФЕЙБА НП становила 300 Од/кг, що ввтричі перевищує максимальну рекомендовану дозу для людей. Метою дослідження PV1500401, що відповідало вимогам НЛП, було порівняння профілю безпеки препаратів ФЕЙБА та ФЕЙБА НП з точки зору гострої токсичності після однократного внутрішнього введення щурам. Шляхом рандомізації самців і самок мишей розподілили на групи для в/в введення препарату ФЕЙБА однієї з трьох серій, препарату ФЕЙБА НП однієї з трьох серій, буфера або ізотонічного фізіологічного розчину. Препарати ФЕЙБА та ФЕЙБА НП вводили в дозах 100 та 300 Од/кг кожний. Буфер і фізіологічний розчин вводили як негативні контролі в об'ємах, еквівалентних максимальним об'ємам, введеним при застосуванні доз 100 і 300 Од/кг препарату ФЕЙБА.

/Логотип:
Такеда/

Гарне здоров'я — світле майбутнє

Це дозволило отримати 15 експериментальних груп по десять щурів (5 самців і 5 самок) (загалом $n=150$). У жодній з груп, які отримували фізіологічний розчин, буфер або препарат ФЕЙБА чи ФЕЙБА НП у дозі 100 Од/кг, не було зареєстровано летальних випадків або ознак токсичності. При рівні дози 300 Од/кг одна з 30 тварин, які отримували препарат ФЕЙБА, померла внаслідок набряку язика з наступним некрозом язика, що призвело до смерті від голоду. Клінічні симптоми, такі як набряк язика або поведінкова депресія після лікування, спостерігалися при цьому рівні доз як у групі препарату ФЕЙБА, так і в групі препарату ФЕЙБА НП. Що стосується будь-якого з цих спостережень або зміни маси тіла, між тваринами, які отримували препарат ФЕЙБА або препарат ФЕЙБА НП, не спостерігалося жодних статистично значущих відмінностей. Отже, у цьому дослідженні на щурах NOAEL становить 100 Од/кг як для препарату ФЕЙБА, так і для препарату ФЕЙБА НП.

Метою дослідження AU0209W01, що не відповідало вимогам НЛП, була оцінка токсичності та місцевої переносимості після в/в введення двох доз 100 Од/кг препарату ФЕЙБА (з інтервалом у шість годин) щурам, щоб оцінити вплив різних швидкостей інфузії на виникнення тромботичних небажаних явищ. Застосовувані швидкості інфузії становили 2, 10, 30 і 100 Од/кг/хв (по два самці та дві самки щурів у групі). Фізіологічний розчин вводили з найвищою швидкістю інфузії як негативний контроль. Під час дослідження не спостерігалося випадків смерті чи негативних клінічних ознак. Введення препарату ФЕЙБА не мало впливу на масу тіла щурів, гематокрит, кількість тромбоцитів і макроскопічну патологію. Після введення однієї дози препарату ФЕЙБА значення протромбінового часу (ПЧ) зменшувалися незалежно від швидкості інфузії, що зумовлено фармакологічним механізмом дії препарату. Застосування однієї дози 100 Од/кг препарату ФЕЙБА призвело до збільшення активованого часткового тромбопластинового часу (аЧТЧ) в усіх тварин незалежно від швидкості інфузії. Однак ці ефекти не вважалися токсикологічно значущими чи релевантними для клінічного застосування. Крім того, їх виникнення не корелювало із застосованою швидкістю інфузії. При всіх випробуваннях швидкостях інфузії були виявлені мікроскопічні тромбоемболічні зміни у кількох органах (серці, аорті та місці введення), однак при цьому не було зареєстровано ані тромбоемболічних, ані дегенеративних змін у легенях, нирках, печінці, головному чи спинному мозку. Після введення 100 Од/кг препарату ФЕЙБА зі швидкістю 10 і 30 Од/кг/хв такі явища, як тимчасова зміна кольору з повним відновленням через 24 години і утворення тромбів, спостерігалися у місці введення незалежно від швидкості інфузії. Частота або ступінь тяжкості місцевих або системних гістопатологічних змін не корелювала зі збільшенням швидкості інфузії. На завершення слід зазначити, що застосування у щурів двох внутрішньовенних доз по 100 Од/кг препарату ФЕЙБА зі швидкістю інфузії в діапазоні від 2 до 100 Од/кг/хв (до 10 разів вище максимальної швидкості інфузії при клінічному застосуванні) викликало тромбоемболічні зміни в кількох органах (серці, аорті та місці ін'єкції). Спостережувані тромбоемболічні зміни вважаються результатом посиленого фармакологічного ефекту, що, ймовірно, пов'язаний виключно з прокоагулянтною дією препарату ФЕЙБА, який застосовували в тваринній моделі з нормальною системою згортання крові, не схожою на людську гемофілію.

/Логотип:
Такеда/

Гарне здоров'я — світле майбутнє

	Ані частота, ані ступінь тяжкості реакцій не корелювали зі збільшенням швидкості інфузії. Метою дослідження WH1109, що не відповідало вимогам НЛП, була оцінка токсичності та місцевої переносимості в/в введення 100 Од/кг препарату ФЕЙБА (дві дози з інтервалом у шість годин) з різною швидкістю інфузії кролям, які попередньо отримали плазму з інгібіторами FVIII (кроляча модель тимчасової наявності людського інгібітору FVIII). Застосовувана швидкість інфузії становила 2 та 100 Од/кг/хв (n=6 самців на групу). Усі тварини, які отримали дві дози препарату ФЕЙБА по 100 Од/кг зі швидкістю інфузії 100 Од/кг/хв або 2 Од/кг/хв, вижили і не мали жодних клінічних симптомів. Завдяки фармакологічному механізму дії препарату ФЕЙБА після введення першої дози значення протромбінового часу зменшилися незалежно від швидкості інфузії і повернулися до вихідного рівня через 24 години. Застосування препарату ФЕЙБА не мало впливу на гематокрит, аЧТЧ і фібриноген, але спостерігалось більш виражене зниження кількості тромбоцитів у групі, яка отримувала дозу 100 Од/кг/хв, порівняно із групою, яка отримувала дозу 2 Од/кг/хв. Однак цей результат не корелював з будь-якими клінічними ознаками та іншими клінічними патологічними змінами або з вищою частотою чи ступенем тяжкості патогістологічних змін у групі, яка отримувала дозу 100 Од/кг/хв, порівняно із групою, яка отримувала дозу 2 Од/кг/хв. Морфологічні зміни включали тромбоемболічні зміни в серці при обох швидкостях інфузії, а в легенях лише при швидкості 2 Од/кг/хв. Ці зміни відображають фармакологічну дію потужного прокоагулянту ФЕЙБА. Збільшення швидкості інфузії не корелювало зі збільшенням частоти чи ступеня тяжкості тромбоутворення. Оцінка місцевої переносимості виявила тромби в місці введення в обох групах досліджуваних препаратів, при цьому не було відзначено кореляції між збільшенням частоти чи ступеня тяжкості тромбоутворення та збільшенням швидкості інфузії. Ознаки запалення спостерігалися в усіх групах, включно із групою негативного контролю. Швидше за все, ці запальні реакції були викликані тривалим перебуванням венозного катетера, який залишався у вені до восьми годин — від введення плазми з інгібіторами до закінчення другої інфузії. На завершення слід зазначити, що виражене зниження кількості тромбоцитів, яке спостерігалось в групі з вищою швидкістю інфузії (100 Од/кг/хв, що в 10 разів перевищує максимальну швидкість інфузії при клінічному застосуванні), не корелювало з будь-якими клінічними ознаками чи іншими клінічними патологічними змінами. Усі інші зміни не корелювали з вищою швидкістю інфузії з точки зору збільшення частоти чи ступеня тяжкості.
2) Токсичність у разі повторних введень	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 препаратів ФЕЙБА та ФЕЙБА СТАР 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 не проводилися.

/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. Препарати ФЕЙБА та ФЕЙБА СТАР містять нативний гомологічний білок, що робить ризик розвитку мутагенності малоюмовірним. Не очікується, що препарати ФЕЙБА та ФЕЙБА СТАР будуть взаємодіяти безпосередньо з ДНК або іншим хромосомним матеріалом.
4) Канцерогенність: довгострокові дослідження короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості додаткові дослідження	Згідно з поточними рекомендаціями ICH S6(R1) дослідження канцерогенності не проводилися. Препарати ФЕЙБА та ФЕЙБА СТАР містять нативний гомологічний білок, що робить ризик розвитку канцерогенності малоюмовірним. Крім того, тестування людського білка шляхом повторного введення тваринам не має практичного сенсу.
5) Репродуктивна та онтогенетична токсичність: вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток ембріотоксичність пренатальна і постнатальна токсичність дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дослідження репродуктивної та онтогенетичної токсичності не проводилися, оскільки тестування людського білка шляхом повторного введення тваринам не має практичного сенсу.
6) місцева переносимість	Для препаратів ФЕЙБА та ФЕЙБА СТАР були проведені два дослідження місцевої переносимості: Метою дослідження PV1510401, що відповідало вимогам НЛП, було порівняння місцевої переносимості препаратів ФЕЙБА та ФЕЙБА НП після в/а, в/в та паравенозного (п/в) введення кролям. Було проведено порівняння трьох серій препарату ФЕЙБА з трьома серіями препарату ФЕЙБА НП або буфером для препарату ФЕЙБА (негативний контроль). Кожен з семи досліджуваних препаратів вводили внутрішньоартеріально або внутрішньовенно в об'ємі 10 мл (протягом 2 хвилин) або паравенозно в об'ємі 0,5 мл у судину правого вуха кожного з чотирьох кролів (двох самців і двох самок), загалом 84 кролям. Еквівалентний об'єм ізотонічного фізіологічного розчину вводили як негативний контроль тим самим шляхом у кровоносну судину лівого вуха. Протягом періоду спостереження у тварин не спостерігалось поведінкових змін. Макроскопічні дослідження у групах в/а та п/в введення (можливі неправильні шляхи застосування) показали подразнення як у досліджуваних, так і у контрольних тварин. У групах, які отримували препарат шляхом в/в введення (клінічне застосування), не було зареєстровано подібних відхилень, за одним винятком. У цієї тварини венозний тромбоз спостерігався після ін'єкції препарату ФЕЙБА, а також після ін'єкції ізотонічного фізіологічного розчину в контрольному вусі, що вказує на індивідуальну реакцію. При в/в та в/в введенні буфера не спостерігалось жодних подразнень, тоді як після п/в введення з'явилися невеликі видимі гематоми. Гістологічні результати в основному відповідали макроскопічному діагнозу.

/Логотип:
Такеда/

Гарне здоров'я — світле майбутнє

	Порівняння кількості тварин із макроскопічними та мікроскопічними змінами при застосуванні різних шляхів введення не виявило статистично значущих відмінностей між препаратами ФЕЙБА (ФЕЙБА або ФЕЙБА НІ). Метою дослідження 40668 TAL, що відповідало вимогам НЛП, була оцінка місцевої переносимості препарату ФЕЙБА СТАР після в/в, в/а або п/в введення кролям. Тридцять шість кролів-самців лінії NZW порівну розподілили на дев'ять груп (по чотири самці в кожній групі). Що стосується кожного досліджуваного або контрольного препарату, у першій групі використовували в/в шлях введення (2 мл/тварину), у другій групі — в/а шлях введення (2 мл/тварину), а у третій групі — п/в шлях введення (0,5 мл/тварину). Перші три групи отримували буфер для препарату ФЕЙБА СТАР і виконували роль контрольних груп, три групи отримували досліджуваний препарат ФЕЙБА СТАР, а ще три групи — контрольний препарат ФЕЙБА. Праве вухо кожної тварини обробляли 0,9% розчином натрію хлориду за тих самих експериментальних умов, і воно слугувало негативним контролем для всіх тварин. Під час дослідження не було виявлено жодних клінічних ознак, які можуть свідчити про системну токсичність. Препарати ФЕЙБА та ФЕЙБА СТАР добре переносилися після одноразового внутрішньовенного або внутрішньоартеріального введення. Після однократної п/в ін'єкції препарату ФЕЙБА СТАР спостерігалось легке місцеве подразнення. Місцеве подразнення також виникло при застосуванні контрольного препарату ФЕЙБА, але було менш вираженим, ніж при застосуванні препарату ФЕЙБА СТАР, що вказує на необхідність уникати неправильного шляху введення обох препаратів.
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	Щоб порівняти ефективність та безпеку препарату ФЕЙБА та препарату-попередника ФЕЙБА НІ, були проведені фармакологічні дослідження in vivo. На кролячій моделі кровотечі, яка точно відтворювала клінічні умови, було відзначено статистично однакову ефективність. Крім того, у дослідженнях фармакології безпеки препарат ФЕЙБА продемонстрував той самий профіль безпеки, що і препарат-попередник ФЕЙБА НІ. У дослідженнях токсичності однократних доз NOAEL для препарату ФЕЙБА становила 300 Од/кг у мишей і 100 Од/кг у щурів. Оскільки ці тварини мають нормальну систему гемостазу, при застосуванні вищих доз препаратів протромбінового комплексу можна очікувати порушення згортання крові.

/Логотип:
Такеда/

Гарне здоров'я — світле майбутнє

	Тромбогенний потенціал препарату ФЕЙБА СТАР був не більшим, ніж у препарату ФЕЙБА у кролячій моделі стазу при швидкості інфузії 16 Од/кг/хв (у 1,6 разів вище максимальної швидкості інфузії при клінічному застосуванні). З огляду на ці результати препарат ФЕЙБА СТАР можна вважати таким же безпечним, як і препарат ФЕЙБА з точки зору тромбогенності. Дослідження місцевої переносимості у кролів не виявило статистично значущих відмінностей між препаратами ФЕЙБА та ФЕЙБА СТАР після в/в введення. Після п/в введення спостерігалось легке місцеве подразнення, що вказує на необхідність уникати неправильного шляху введення. На двох тваринних моделях частота чи ступінь тяжкості ефектів, спричинених введенням препарату ФЕЙБА у дозі 100 Од/кг двічі з інтервалом шести годин, не корелювали зі збільшенням швидкості інфузії. Це свідчить про те, що ані збільшення швидкості інфузії, ані зниження об'єму розведення препарату ФЕЙБА не призводять до підвищення ризику для людей. На завершення слід зазначити, що результати описаних доклінічних досліджень вказують на те, що профілі ефективності та безпеки препаратів ФЕЙБА та ФЕЙБА СТАР є співставними. Застосовані швидкості інфузії препарату до 100 Од/кг/хв (у 10 разів вище швидкості інфузії при клінічному застосуванні) при розведенні у низькому об'ємі не викликали додаткових побоювань щодо несприятливих клінічних ознак.
--	--

Підписано за допомогою DocuSign (ким):
/підпис/
B0F0E49816CB485...

10.10.2024 | 21:54 MESZ

(підпис)

Клеменс Гузенбауер (Klemens
Gusenbauer)
Керівник відділу регуляторних
справ, Австрія
Уповноважена особа з правом
підпису
Такеда Мануфекчурінг Австрія
АГ
(ім'я та прізвище)

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Підписано:

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

Сертифікат завершення		
Ідентифікатор пакету документів: A5CE7F58F0C7485E9B7EA643472C9D61		Статус: Завершені
Предмет: Завершено у DocuSign: Non-Clinical Trial Report FEIBA for signature_TMA.docx		
Вихідний пакет документів:		
Сторінок документу: 9	Підписів: 1	Створення пакету документів: Андреа Шнабл-Зоммер (Andrea Schnabl-Sommer) 40 Лендсдаун Стріт (40 Landsdowne Street) Кембрідж, МА 02139 andrea.schnabl-sommer@takeda.com IP адреса: 136.226.199.87
Сторінок сертифікату: 2	Початкові ред.: 0	
AutoNav: Увімкнено	Штамп: 1	
Штамування пакету документів: Увімкнено		
Часовий пояс: (UTC+01:00) Амстердам, Берлін, Берн, Рим, Стокгольм, Відень		

Відстеження записів		
Статус: Оригінал	Власник: Андреа Шнабл-Зоммер (Andrea Schnabl-Sommer)	Місцерозташування: DocuSign
10.10.2024 08:25	andrea.schnabl-sommer@takeda.com	

Акти підписів	Підпис	Часова мітка
Клеменс Гузенбауер (Klemens Gusenbauer)	Підписано за допомогою DocuSign (ким): /підпис/	Відправлено: 10.10.2024 08:28
klemens.gusenbauer@takeda.com	BOF0E49316CB4B5...	Переглянуто: 10.10.2024 21:54
Керівник відділу регуляторних справ	Штамп: Такеда Мануфактурінг Австрія АГ	Підписано: 10.10.2024 21:54
Такеда Фармасьютикалс — Платформа	Індустриштрассе 67	
Рівень безпеки: Електронна пошта, Аутентифікація облікового запису	1221 Відень	
(немає)		
Прийняття підпису: завантажено зображення підпису		
IP адреса користувача: 165.225.200.195		

Електронний запис та розголошення підпису:
Не пропонується через DocuSign

Події щодо проставлення власного підпису	Підпис	Часова мітка
Події щодо доставки видавцю	Статус	Часова мітка
Події щодо доставки агентам	Статус	Часова мітка
Події щодо доставки посередникам	Статус	Часова мітка
Події щодо доставки засвідчених документів	Статус	Часова мітка
Події з виконання ксерокопії	Статус	Часова мітка
Евелін (Eveline)	ЗРОБЛЕНО КОПІЮ	Відправлено: 10.10.2024 08:28
eveline.steinecker@takeda.com		Переглянуто: 10.10.2024 11:02

Адміністратор з роботи з клієнтами
Такеда Фарма ГмбХ (Takeda Pharma Ges.m.b.H)
Рівень безпеки: Електронна пошта, Аутентифікація облікового запису (немає)

Електронний запис та розголошення підпису:
Не пропонується через DocuSign

Події засвідчення	Підпис	Часова мітка
Події нотаріального засвідчення	Підпис	Часова мітка
Події щодо змісту пакету документів	Статус	Часові мітки
Пакет документів відправлено	Хешовані / зашифровані	10.10.2024 08:28

Події щодо змісту пакету документів

Засвідчено Доставлено

Підписання завершено

Завершено

Статус

Безпеку перевірено

Безпеку перевірено

Безпеку перевірено

Часові мітки

10.10.2024 | 21:54

10.10.2024 | 21:54

10.10.2024 | 21:54

Платіжні події

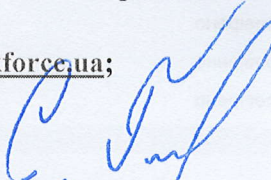
Статус

Часові мітки

Цей переклад з англійської мови на українську мову виконано та підтверджено агенцією перекладів "Task Форс" (ТМ "Task Форс" належить ТОВ "ГРУПА КОМПАНІЙ ФОРС").
Тел.: +380 98 400 8106.

Електронна адреса order@taskforce.ua;

Веб сторінка www.taskforce.ua

Директор Горбачевський С.С. 

29.11.2024

В цьому документі прошиито та пронумеровано 23 сторінок 