

Додаток 29
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Нітизинон Діфарма (Nitisinone Dipharma), <i>капсули тверді по 2 мг, по 5 мг, по 10 мг, по 60 капсул у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці</i>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Тип лікарського засобу - генеричний лікарський засіб.
2) проведені дослідження	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати Було проведено дослідження токсичності домішки Нітизинон Домішка 4 (Nitisinone Impurity 4; хімічна назва 2-[3-nitro-4- (trifluoromethyl)benzoyl]-1,3-cyclohexanedione) яка ідентифікується у АФІ Нітизинон та має потенційну генотоксичність через свою хімічну структуру. Повний спектр доклінічних досліджень з фармакології, фармакокінетики та токсикології не проводилися, оскільки заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ.
2. Фармакологія:	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Доклінічні дослідження з фармакології не проводилися, дані відсутні.
1) первинна фармакодинаміка	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Доклінічні дослідження з фармакології не проводилися, дані відсутні.
2) вторинна фармакодинаміка	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Доклінічні дослідження з фармакології не проводилися, дані відсутні.
3) фармакологія безпеки	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Доклінічні дослідження з фармакології не проводилися, дані відсутні.



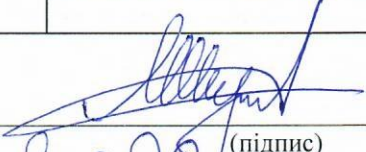
4) фармакодинамічні взаємодії	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Доклінічні дослідження з фармакології не проводилися, дані відсутні.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Доклінічні дослідження з фармакокінетики не проводилися, дані відсутні.
2) всмоктування	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Доклінічні дослідження з фармакокінетики не проводилися, дані відсутні.
3) розподіл	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Доклінічні дослідження з фармакокінетики не проводилися, дані відсутні.
4) метаболізм	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Доклінічні дослідження з фармакокінетики не проводилися, дані відсутні.
5) виведення	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Доклінічні дослідження з фармакокінетики не проводилися, дані відсутні.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Доклінічні дослідження з фармакокінетики не проводилися, дані відсутні.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Доклінічні дослідження з фармакокінетики не проводилися, дані відсутні.
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Повний спектр доклінічних досліджень з токсикології не проводилося, дані відсутні.
2) токсичність у разі повторних введень	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Повний спектр доклінічних досліджень з токсикології не проводилося, дані відсутні.
3) генотоксичність: in vitro	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Повний спектр доклінічних досліджень з токсикології не проводилося, дані відсутні.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Повний спектр доклінічних досліджень з токсикології не проводилося, дані відсутні.

4) канцерогенність:	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Повний спектр доклінічних досліджень з токсикології не проводилося, дані відсутні.
довгострокові дослідження	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Повний спектр доклінічних досліджень з токсикології не проводилося, дані відсутні.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Повний спектр доклінічних досліджень з токсикології не проводилося, дані відсутні.
додаткові дослідження	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Повний спектр доклінічних досліджень з токсикології не проводилося, дані відсутні.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Повний спектр доклінічних досліджень з токсикології не проводилося, дані відсутні.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Повний спектр доклінічних досліджень з токсикології не проводилося, дані відсутні.
ембріотоксичність	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Повний спектр доклінічних досліджень з токсикології не проводилося, дані відсутні.
пренатальна і постнатальна токсичність	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Повний спектр доклінічних досліджень з токсикології не проводилося, дані відсутні.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Повний спектр доклінічних досліджень з токсикології не проводилося, дані відсутні.
6) місцева переносимість	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Повний спектр доклінічних досліджень з токсикології не проводилося, дані відсутні.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Повний спектр доклінічних досліджень з токсикології не проводилося, дані відсутні.
імунотоксичність	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Повний спектр доклінічних досліджень з

	токсикології не проводилося, дані відсутні.
дослідження механізмів дії	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Повний спектр доклінічних досліджень з токсикології не проводилося, дані відсутні.
лікарська залежність	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Повний спектр доклінічних досліджень з токсикології не проводилося, дані відсутні.
токсичність метаболітів	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Повний спектр доклінічних досліджень з токсикології не проводилося, дані відсутні.
токсичність домішок	Так. Дослідження № А1759 з оцінки мутагенної активності Нітизинон Домішки 4 (Nitisinone Impurity 4; хімічна назва 2-[3-nitro-4-(trifluoromethyl)benzoyl]-1,3-cyclohexanedione) яка ідентифікується у АФІ Нітизинон та має потенційну генотоксичність через свою хімічну структуру. Оцінку проводили за допомогою техніки комп'ютерного моделювання. Випробуваний продукт Nitisinone Impurity 4 перевіряли на здатність індукувати генні мутації в тестових штаммах <i>Salmonella typhimurium</i> і <i>Escherichia coli</i> . Результати оцінювали за реверсією ауксотрофних штамів до прототрофних. Використовували п'ять тестових штамів TA1535, TA1537, TA98, TA100 і WP2 uvrA. Експерименти проводили як за відсутності, так і за наявності метаболічної активації, використовуючи фракцію S9 печінки щурів, попередньо оброблених фенobarбіталом і 5-6 бензофлавоном. Випробуваний продукт використовували у вигляді розчину в диметилсульфоксиді (ДМСО). Дослідження проводилося з 19.10.2015 року по 13.11.2015 року. За результатами дослідження встановлено, що досліджувана речовина Nitisinone Impurity 4 не індукує зворотну мутацію за відсутності або присутності метаболізму S9 у експериментальних умовах.
інше	Ні. Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Повний спектр доклінічних досліджень з токсикології не проводилося, дані відсутні.

5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Повний спектр доклінічних досліджень з фармакології, фармакокінетики та токсикології не проводилися, оскільки лікарський засіб Нітизинон Діфарма є генеричним ЛЗ, має однакову лікарську форму з референтним ЛЗ, однаковий склад щодо діючої та допоміжних речовин та його біоеквівалентність була доведена у ході відповідних клінічних досліджень. Було проведено додаткове дослідження токсичності № А1759 з оцінки мутагенної активності Нітизинон Домішки 4 (Nitisinone Impurity 4; хімічна назва 2-[3-nitro-4-(trifluoromethyl)benzoyl]-1,3-cyclohexanedione) яка ідентифікується у АФІ Нітизинон та має потенційну генотоксичність через свою хімічну структуру. За результатами проведеного дослідження № А1759 встановлено, що досліджувана речовина Nitisinone Impurity 4 не індукує зворотну мутацію за відсутності або присутності метаболізму S9 у експериментальних умовах.
---	--

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


Чернов О.Р. (підпис)
представник заявника
 (П. І. Б.)

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

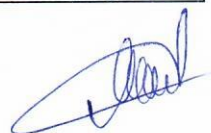
2002

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Нітизинон Діфарма (Nitisinone Dipharma), <i>капсули тверді по 2 мг, по 5 мг, по 10 мг, по 60 капсул у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці</i>
2. Заявник	Альмеда Фармасьютікалс АГ, Швейцарія Даммштрассе 19, СН-6300, Цуг, Швейцарія.
3. Виробник	Доппель Фармачеутічі С.р.л., Італія Віа Волтурно 48, Роззано, 20089, Італія
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати Дослідження біоеквівалентності BLCL-NIT-EU-01 (DPH03-2018-001BE)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Номер дослідження BLCL-NIT-EU-01 (DPH03- 2018-001BE) Дослідження біоеквівалентності лікарського засобу Нітизинон 2 мг, капсули тверді: із застосуванням одного дозування, відкрите, рандомізоване, двопослідовне, з двома схемами лікування, з двома періодами, перехресне дослідження за участю здорових добровольців.
6. Фаза клінічного випробування	Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Проведені дослідження мали на меті підтвердження біоеквівалентності заявленого на реєстрацію ЛЗ Нітизинон Діфарма та референтного ЛЗ.
7. Період проведення клінічного випробування	з 09.10.2018 по 17.12.2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Португалія

9. Кількість досліджуваних	запланована: залучити 40 суб'єктів та оцінити дані не менше ніж 34 суб'єктів фактична: залучено 40 суб'єктів (25 жінок та 15 чоловіків); 40 суб'єктів пройшли перший період дослідження; 36 суб'єктів пройшли другий період; проаналізовано дані щодо безпеки - для 40 суб'єктів; проаналізовано дані щодо фармакокінетики - для 29 суб'єктів у двох періодах дослідження;
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Проведене дослідження мало на меті підтвердження біоеквівалентності заявленого на реєстрацію досліджуваного ЛЗ та референтного ЛЗ. Вторинні цілі: оцінка безпеки та переносимість досліджуваного ЛЗ та референтного ЛЗ.
11. Дизайн клінічного випробування	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Two-Sequence, Two-Treatment, Two-Period Crossover Study in Healthy Subjects. Із застосуванням одного дозування, відкрите, рандомізоване, двопослідовне, з двома схемами лікування, з двома періодами, перехресне дослідження за участю здорових добровольців.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої статі та не вагітні добровольці жіночої статі віком від 18 до 45 років (обидва включно), з індексом маси тіла $\geq 18,5 \text{ кг/м}^2$ та $\leq 30,0 \text{ кг/м}^2$, були відібрані відповідно до визначених критеріїв включення та виключення. Стан здоров'я визначали за даними анамнезу перед дослідженням, фізичного огляду, життєво важливих ознак, 12-канальної електрокардіограми (ЕКГ) і клінічних лабораторних аналізів.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Нітизинон Діфарма (Nitisinone Dipharma), капсули тверді по 2 мг. Спосіб застосування: перорально. Серія №: N170730
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Orfadin, капсули тверді по 2 мг. Спосіб застосування: перорально. Серія №: 8042706
15. Супутня терапія	Супутня терапія не застосовувалася
16. Критерії оцінки ефективності	Концентрації нітизинону в плазмі крові вимірювали за допомогою валідованого аналітичного методу рідинної хроматографії з

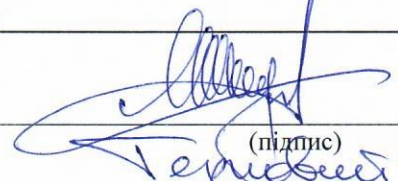


	тандемною мас-спектрометрією (LC-MS/MS). Діапазон кількісного визначення нітизинону: від 3,00 до 300,00 нг/мл. Біоаналітична установка: Altasciences Company Inc. (Algorithme Pharma) У кожен період дослідження було зібрано 19 зразків венозної крові (об'ємом 6 мл кожен). Перший зразок крові відбирали перед введенням препарату, а інші – о 0:20, 0:40, 1:00, 1:30, 2:00, 2:30, 3:00, 3:30, 4:00, 4:30, 5:00, 5:30, 8:00, 12:00, 16:00, 24:00, 48:00 і 72:00 (години: хвилини) після введення дози.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки здійснювалась через аналіз випадків побічних ефектів, показників ЕКГ, показників життєдіяльності та клінічних лабораторних аналізів.
18. Статистичні методи	Для фармакокінетичних кінцевих точок: Фармакокінетичні параметри нітизинону оцінювали за допомогою Phoenix[®] WinNonlin[®] (Certara USA Inc, Принстон, штат Нью-Джерсі) версії 8.1 за допомогою некомпартментального підходу з припущенням ln-лінійної кінцевої фази. Для оцінки фармакокінетичних параметрів використовували фактичний час забору крові. Були оцінені такі фармакокінетичні параметри: максимальна спостережувана концентрація в плазмі (C_{max}); час виникнення C_{max} (t_{max}); площа під кривою залежності концентрації в плазмі від часу (AUC) від попередньої дози (нульовий час) до 72 годин (скорочена AUC_{0-72}); уявна константа кінцевої швидкості елімінації (λ_z); і очевидний кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$). ln-трансформована C_{max} і скорочена AUC_{0-72} нітизинону були фармакокінетичними параметрами, які представляли інтерес для оцінки біоеквівалентності. Інші параметри нітизинону були розраховані та надані лише в інформаційних цілях. Для статистичного аналізу використовувалися SAS[®] 9.4 і Phoenix[®] WinNonlin 8.1. Для фармакокінетичних параметрів, які становлять інтерес для дослідження, була використана модель дисперсійного аналізу (ANOVA). Для фармакокінетичних параметрів, які становлять інтерес для дослідження, було розраховано відношення геометричних середніх найменших квадратів (GMR) досліджуваного ЛЗ до Референтного ЛЗ та відповідний 90% довірчий інтервал.

	Для оцінки безпеки: Описова статистика проводилася лише на основі наявних даних.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У рамках дослідження було проаналізовано фармакокінетичні дані для 29 суб'єктів: 20 жіночої статі та 9 чоловічої статі; середній вік – 27,0 років (від 18 до 45 років (обидва включно)); 26 – європеїдної раси; 2 – негроїдної раси; 1 – змішаної раси.
20. Результати ефективності	Критерії, які використовуються для оцінки біоеквівалентності між досліджуваним і референтним лікарськими засобами, були виконані. Відношення GMR досліджуваного ЛЗ та референтного ЛЗ і відповідний 90% довірчий інтервал були в межах прийнятного діапазону від 80,00 до 125,00% для C_{max} і AUC_{0-72} . Таким чином, досліджуваний ЛЗ (Nitisinone Dipharma капсули тверді по 2 мг, виробництва Doppel Farmaceutici S.r.l.) можна вважати біоеквівалентним референтному ЛЗ (Orfadin капсули тверді по 2 мг, виробництва Swedish Orphan Biovitrum International AB) після введення одноразової дози в умовах застосування натщесерце.
21. Результати безпеки	Як досліджуваний, так і референтний лікарські засоби однаково добре переносилися в цьому дослідженні. Під час дослідження 19 суб'єктів, які отримували досліджуваний ЛЗ, повідомили про 32 побічні ефекти, що виникають під час лікування (ПЕ). Серед 39 суб'єктів, які отримали досліджуваний ЛЗ, 14 (36%) повідомили про 23 ПЕ, з яких 8 ПЕ вважалися пов'язаними із застосуванням лікарського засобу. Найпоширенішим побічними ефектами були «біль у верхній частині живота», про який повідомили 3 суб'єкти (7,7%). Серед 37 суб'єктів, які отримували референтний ЛЗ, 7 (19%) повідомили про 9 випадків побічних ефектів, з яких 6 ПЕ вважалися пов'язаними із застосуванням лікарського засобу. Найпоширенішими ПЕ були «біль у кінцівках» і «головний біль», про які повідомили 2 суб'єкти (5,4%). Три (3) ПЕ були сильної інтенсивності. Решта випадків були легкої (17) або помірної (3) інтенсивності. Два (2) суб'єкти були виключені через побічні

	ефекти («абсцес зуба», «дорожньо-транспортна пригода» та «численні травми»), які вважалися не пов'язаними із застосуванням лікарського засобу. Побічних ефектів, які загрожують життю не було зафіксовано.
22. Висновок (заклучення)	Критерії, які використовуються для оцінки біоеквівалентності між досліджуваним і референтним лікарськими засобами, були виконані. Відношення GMR досліджуваного ЛЗ та референтного ЛЗ і відповідний 90% довірчий інтервал були в межах прийнятного діапазону від 80,00 до 125,00% для C_{max} і AUC_{0-72}. Таким чином, досліджуваний ЛЗ (Nitisinone Dipharma капсули тверді по 2 мг, виробництва Doppel Farmaceutici S.r.l.) можна вважати біоеквівалентним референтному ЛЗ (Orfadin капсули тверді по 2 мг, виробництва Swedish Orphan Biovitrum International AB) після введення одноразової дози в умовах застосування натщесерце.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
 Терещук О.С.
 представник заявника (І.І.Б.)

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

2023

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ про клінічне випробування

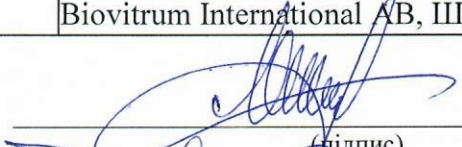
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Нітизинон Діфарма (Nitisinone Dipharma), <i>капсули тверді по 2 мг, по 5 мг, по 10 мг, по 60 капсул у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці</i>
2. Заявник	Альмеда Фармасьютікалс АГ, Швейцарія Даммштрассе 19, СН-6300, Цуг, Швейцарія.
3. Виробник	Доппель Фармачеутічі С.р.л., Італія Віа Волтурно 48, Роззано, 20089, Італія
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати Дослідження біоеквівалентності NIT-DIP-C1215/1194 (Код протоколу NIT-C001)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Номер дослідження NIT-DIP-C1215/1194 (Код протоколу NIT-C001) Порівняльне рандомізоване, із застосуванням одного дозування, двоетапне, з двома періодами, перехресне з двома схемами лікування відкрите дослідження для визначення біоеквівалентності лікарського засобу <i>Disanit (Нітизинон, тверді желатинові капсули по 10 мг)</i> компанії Dipharma SA, Швейцарія та лікарського засобу <i>Orfadin</i> (Нітизинон, тверді желатинові капсули по 10 мг) компанії Swedish Orphan Biovitrum International AB, Швеція, після перорального застосування 10 мг Нітизинону здоровим дорослим добровольцям в умовах натще. Comparative Randomized, Single Dose, Two Treatment, Two Stage, Two Period, Two-Way Crossover Open Label Study To Determine The Bioequivalence Of Dipharma SA, Switzerland <i>Disanit</i> (10 mg Nitisinone Per Hard Gelatin Capsule) and Swedish Orphan Biovitrum International AB, Sweden <i>Orfadin</i> 10 mg (10 mg

	Nitisinone Per Hard Gelatin Capsule), After An Oral Administration of 10 mg of Nitisinone To Healthy Adults Under Fasting Conditions.
6. Фаза клінічного випробування	Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Проведені дослідження мали на меті підтвердження біоеквівалентності заявленого на реєстрацію ЛЗ Нітизинон Діфарма та референтного ЛЗ.
7. Період проведення клінічного випробування	з 18.02.2016 по 30.03.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іорданія
9. Кількість досліджуваних	запланована: залучити 16 суб'єктів (та додатково 1-2 альтернативних суб'єкта) фактична: залучено 17 суб'єктів; 16 суб'єктів пройшли дослідження, дані було проаналізовано;
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Заявлений лікарський засіб є генеричним ЛЗ. Проведене дослідження мало на меті дослідити біоеквівалентність досліджуваного ЛЗ та референтного ЛЗ. Вторинні цілі: оцінка безпеки та переносимість досліджуваного ЛЗ та референтного ЛЗ.
11. Дизайн клінічного випробування	Comparative Randomized, Single Dose, Two Treatment, Two Stage, Two Period, Two-Way Crossover Open Label Bioequivalence Study, After An Oral Administration To Healthy Adults Under Fasting Conditions. Порівняльне рандомізоване, із застосуванням одного дозування, двоетапне, з двома періодами, перехресне з двома схемами лікування відкрите дослідження біоеквівалентності, після перорального застосування здоровим дорослим добровольцям в умовах натще.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці віком від 18 до 50 років (обидва включно), з індексом маси тіла $\geq 18,5$ кг/м ² та $\leq 28,0$ кг/м ² . Відсутність в анамнезі суб'єкта алергії на досліджуваний лікарський засіб чи будь-який із його інгредієнтів або алергії на будь-які інші споріднені препарати.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Disanit (Нітизинон Діфарма / Nitisinone Dipharma), капсули тверді по 10мг. Спосіб застосування: перорально.

	Серія №: N160638
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Orfadin, капсули тверді по 10 мг. Спосіб застосування: перорально. Серія №: 3037556
15. Супутня терапія	Супутня терапія не застосовувалася
16. Критерії оцінки ефективності	Концентрації нітизинону в плазмі крові визначали за такими параметрами як максимальна спостережувана концентрація в плазмі (C_{max}); час виникнення C_{max} (t_{max}); площа під кривою залежності концентрації в плазмі від часу AUC від попередньої дози (нульовий час) до 72 годин (скорочена AUC_{0-72}).
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки здійснювалась через лабораторні обстеження, фізичні обстеження, ЕКГ, аналіз життєво важливих показників під час скринінгу та спостереження після дослідження. Тест на алкоголь і наркотичну залежність під час прийому кожного періоду. Фіксація побічних ефектів протягом усього дослідження.
18. Статистичні методи	Для фармакокінетичних параметрів, які становлять інтерес для дослідження, була використана модель дисперсійного аналізу ANOVA з використанням рівня значущості 2,94% для логарифмічно перетворених (з довірчими інтервалами 94,12%) і нетрансформованих даних C_{max} та скороченої AUC_{0-72} , а також нетрансформованих даних t_{max} . Описову статистику також проводили для всіх фармакокінетичних параметрів: середнього арифметичного, SD, CV%, SEM, медіани, min і max. Довірчі інтервали для нітизинону логарифмічно перетворених співвідношень досліджуваних ЛЗ – референтний ЛЗ в межах 80,00-125,00% для C_{max} і скороченої AUC_{0-72} .
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У рамках дослідження було проаналізовано фармакокінетичні дані для 16 суб'єктів чоловічої статі: середній вік – 27 років; Усі суб'єкти були європеїдної раси.
20. Результати ефективності	Точки оцінки та довірчі інтервали 94,12% для коефіцієнтів трансформації нітизинону (досліджуваний / референтний) з використанням

	α-рівня 0,0294 були в межах прийнятності 80,00% - 125,00% для показників $C_{\max}$ і скороченого AUC_{0-72}. Таким чином, можна зробити висновок про біоеквівалентність досліджуваного ЛЗ Disanit 10 мг від компанії Dipharma SA, Швейцарія з референтним ЛЗ Orfadin 10 мг компанії Orphan Biovitrum International AB, Швеція. Рівні в плазмі можуть використовуватися як сурогатні параметри клінічної активності. Таким чином, дані, отримані в цьому дослідженні, доводять відповідними статистичними методами суттєву подібність рівнів нітизинону в плазмі при застосуванні досліджуваного ЛЗ Disanit 10 мг від компанії Dipharma SA, Швейцарія і референтного ЛЗ Orfadin 10 мг компанії Orphan Biovitrum International AB, Швеція, що свідчить про однакову клінічну ефективність цих двох лікарських засобів. Оскільки дослідження на етапі 1 відповідало критеріям прийнятності, зазначеним у протоколі, додаткова група не була залучена.
21. Результати безпеки	Як досліджуваний, так і референтний лікарські засоби однаково добре переносилися в цьому дослідженні.
22. Висновок (заклучення)	Результати дослідження були оцінені на стадії 1, використовуючи α-рівень 0,0294 та було зроблено висновок, що результати дослідження відповідають критеріям прийнятності. Оскільки дослідження на етапі 1 відповідало критеріям прийнятності, зазначеним у протоколі, додаткова група не була залучена. Точки оцінки та довірчі інтервали 94,12% для коефіцієнтів трансформації нітизинону (досліджуваний / референтний) з використанням α-рівня 0,0294 були в межах прийнятності 80,00% - 125,00% для показників $C_{\max}$ і скороченого AUC_{0-72}. Таким чином, можна зробити висновок про біоеквівалентність досліджуваного ЛЗ Disanit 10 мг від компанії Dipharma SA, Швейцарія з референтним ЛЗ Orfadin 10 мг компанії Orphan Biovitrum International AB, Швеція.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


(підпис)
Теронов О.С.
представник (П.І.Б.)

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