

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

ЗВІТ про клінічне випробування № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Валкубіт®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 24 мг/26 мг
2. Заявник	КРКА, д.д., Ново место, Шмар'єшка цеста, 6, 8501 Ново место, Словенія
3. Виробник	КРКА, д.д., Ново место, Шмар'єшка цеста 6, 8501, Ново место, Словенія
4. Проведені дослідження:	X так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльне рандомізоване однодозове перехресне дослідження біодоступності препаратів сакубітрилу/валсартану 24 мг/26 мг у здорових добровольців в умовах натщесерце. Кодовий номер протоколу: CAV-105-23 Версія: фінальна Дата: 12.04.2023
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 15.05.2023 по 25.05.2023
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Республіка Північна Македонія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 44 фактична: 43
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було порівняння швидкості та ступеня абсорбції сакубітрилу та валсартану з досліджуваного лікарського засобу (ЛЗ) (Лікування А) та препарату порівняння (Лікування Б), що застосовувалися здоровим добровольцям чоловічої статі та невагітним жінкам у рандомізованому двосторонньому перехресному

	дослідженні з одноразовим дозуванням натщесерце. Вторинною ціллю було оцінювання безпеки та переносимості досліджуваних препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження було заплановане за участю здорових добровольців (чоловіки та невагітні жінки) натщесерце. Дизайн дослідження мав формат однодозового, рандомізованого, двостороннього перехресного дослідження, з 7-денним періодом виведення між двома послідовними прийомами препарату. Передбачалося, що до дослідження буде включено загалом 44 здорові добровольці (чоловіки та невагітні жінки), які не є курцями.
12. Основні критерії включення	1. Здорові чоловіки та невагітні жінки віком від ≥ 18 до ≤ 55 років. 2. Індекс маси тіла (вага/зріст²) у діапазоні від 18,5 до 30 кг/м². 3. Некурці або колишні курці, де колишнім курцем вважається особа, яка не вживала нікотин/тютюнові вироби протягом останніх 6 місяців до скринінгу. 4. Жінка-доброволець повинна відповідати одному з наступних критеріїв: а) Учасниця має дітородний потенціал і погоджується використовувати один із прийнятих режимів контрацепції щонайменше за 28 днів до першого прийому досліджуваного препарату, під час дослідження та протягом щонайменше 30 днів після останньої дози досліджуваного препарату. Прийнятний метод контрацепції включає один із наступних: - Утримання від гетеросексуальних статевих актів - Внутрішньоматкова спіраль (без гормонів) - Презерватив зі сперміцидом або презерватив зі сперміцидом, що вводиться внутрішньовагінально або б) Учасниця не має дітородного потенціалу, що визначається як хірургічно стерильна (тобто перенесла повну гістеректомію, двосторонню оофоректомію або перев'язку маткових труб) або перебуває в менопаузі (принаймні 1 рік без менструацій) 5. Здатні спілкуватися та співпрацювати з дослідником та його персоналом. 6. Здатні давати згоду.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Сакубітрил/Валсартан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 24 мг/26 мг Сила дії: 24,3 мг сакубітрилу (у формі натрієвої солі сакубітрилу)/25,7 мг валсартану (у формі натрієвої солі валсартану) Спосіб застосування: Перорально натщесерце
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Entresto®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 24 мг/26 мг (сакубітрил/валсартан) Сила дії: 24,3 мг сакубітрилу та 25,7 мг валсартану (у формі комплексу сакубітрилу та валсартану натрію) Спосіб застосування: Перорально натщесерце
15. Супутня терапія	Супутнє застосування лікарських засобів під час дослідження не дозволялося. Винятки дозволялися лише у випадку, якщо лікування гострого стану стало медично необхідним. У цьому випадку дослідник мав зафіксувати введені ліки в ІРФ суб'єктів дослідження. Дослідник мав вирішити, чи може суб'єкт продовжувати дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	AUC _t , AUC _i , C _{max} , залишкову площу (RAUC), T _{max} , T _{half} та K _{el} для сакубітрилу та валсартану визначали з індивідуальних профілів концентрації у плазмі/часу з використанням модельно-незалежного підходу.
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічні (включаючи ЕКГ) та лабораторні аналізи (біохімія, гематологія, аналіз сечі), вимірювання життєво важливих показників, проведене під час скринінгу, вимірювання життєво важливих показників перед введенням дози, моніторинг подій зі здоров'ям перед введенням дози, моніторинг побічних ефектів під час дослідження, вимірювання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень під час дослідження, а також клінічні лабораторні аналізи наприкінці дослідження (біохімія, гематологія та аналіз сечі) та вимірювання життєво важливих показників. Скринінг сечі на наркотики, тест на алкоголь та тест на котинін проводилися перед введенням дози під час реєстрації (день -1) кожного періоду. Тести на вагітність у сироватці крові (лише для жінок) проводилися під час скринінгу, реєстрації кожного періоду та в кінці дослідження.
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) проводили для ln-трансформованих параметрів AUC _t , AUC _i та C _{max} для сакубітрилу та валсартану. Відповідно до двох односторонніх тестів на біоеквівалентність, 90% довірчі інтервали були розраховані для

	співвідношень середніх значень найменших квадратів для параметрів AUC _t , AUC _i та C _{max} досліджуваного ЛЗ (Лікування А) та препарату порівняння (Лікування Б) з використанням ln-трансформованих даних.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Учасників було 22 чоловіки та 22 жінки. Усі вони європейської раси. Вік учасників був від 20 до 55 років.
20. Результати ефективності	90% довірчі інтервали співвідношень досліджуваного ЛЗ (лікування А)/ препарату порівняння (лікування Б) для середніх значень LS, отриманих з аналізу ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів AUC _t та C _{max} для сакубітрилу та валсартану в плазмі, знаходилися в межах прийнятного діапазону 80,00-125,00%.
21. Результати безпеки	Під час дослідження серед учасників дослідження з групи безпеки було зареєстровано обмежену кількість побічних реакцій після введення дози, причому ці ефекти спостерігалися в обох групах лікування. Найчастішою побічною реакцією був головний біль. Повідомлені побічні реакції оцінювалися як легкі або помірні за інтенсивністю та вважалися ймовірно пов'язаними з досліджуваним препаратом. Усі побічні реакції повністю зникли до кінця дослідження. Під час проведення дослідження не було виявлено жодних серйозних побічних реакцій, смертей або нових проблем із безпекою, пов'язаних із введеними препаратами.
22. Висновок (заключення)	На основі цих результатів, досліджуваний ЛЗ як засіб лікування А та препарат порівняння, отриманий з ринку ЄС як засіб лікування Б, є біоеквівалентними після одноразового введення натщесерце. Обидва методи лікування видаються безпечними та загалом добре переносяться всіма учасниками. Після завершення клінічної частини дослідження результати всіх учасників, які завершили процедури наприкінці дослідження, включаючи лабораторні аналізи та вимірювання життєво важливих показників, підтвердили відсутність суттєвих змін у стані здоров'я учасників. Під час проведення цього дослідження не було виникло жодних нових проблем безпеки, пов'язаних із введеними лікарськими формами.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<u>/підпис/</u> (підпис)

	<u>Яня Ресель (Janja Reselj)</u> (П. I. Б.)
--	--