

4

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
(параграф 4 Розділу IV)

ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності, – номер реєстраційного посвідчення):	ФОРСАДО [FORZADO], капсули тверді по 0,5 мг (Фінголімод капсули 0,5 мг)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати Відповідно до вимог 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, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 р. № 426 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 року № 460) для генериків результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань або клінічних досліджень не надаються.
2. Фармакологія:	--
1) первинна фармакодинаміка	--
2) вторинна фармакодинаміка	--
3) фармакологія безпеки	--
4) фармакодинамічні взаємодії	--
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики 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 введення	--
2) токсичність у разі повторних введень	--
3) генотоксичність: in vitro	--
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	--
4) канцерогенність:	--
довгострокові дослідження	--
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	--
додаткові дослідження	--
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	--
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	--
6) місцева переносимість	--
7) додаткові дослідження токсичності:	--

антигенність (утворення антитіл)	--
імунотоксичність	--
дослідження механізмів дії	--
лікарська залежність	--
токсичність метаболітів	--
токсичність домішок	--
Інше	--
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд 8-2-337, Роуд № 3, Банджара Хіллз, Хайдерабад, Телангана - 500 034, Індія / Dr. Reddy's Laboratories Ltd 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
Повне ім'я	Доктор Шифа Фархан Шейх [Shifa Farhan Shaikh] бакалавр медицини і бакалавр хірургії (MBBS), доктор медицини (MD)
Підпис	/Підпис/
Дата	02.02.2021

Перша
д о р
Помпе

М. КИЇВ * УКРАЇНА
"ДР РЕДДІ'С
ЛАБОРАТОРІС
ЛІМІТЕД"
Інтернаціональний
ка 2 573813

Лученко І.В.

Annex 30
to Procedure for Expert Evaluation of
Registration Materials for Medicinal
Products Submitted for State
Registration (Re-registration), as well as for
Expert Evaluation of Materials Introducing
Amendments into the Registration Materials
during the Validity Period of Marketing
Authorization
(paragraph 4 of Section IV)

**Report
on clinical trial**

1. Name of the Medicinal Product (Marketing Authorization No., if any)	FORZADO (Fingolimod), capsule, hard 0.5 mg
2. Applicant	Dr Reddy's Laboratories Ltd 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
3. Manufacturer	Dr. Reddy's Laboratories Ltd (Formulation Unit - 7) Plot No: P1 to P9, Phaze-III, VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District, Andhra Pradesh, India
4. Performed studies:	yes <input checked="" type="checkbox"/> if no, provide reasons <input type="checkbox"/>
1) type of the medicinal product registered or to be registered	Generic medicinal product
5. Full name of clinical trials, code number of clinical trial	An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, two sequence, crossover, single dose, oral bioequivalence study of Fingolimod Capsules 0.5 mg of Dr. Reddy's Laboratories Limited, India with Gilenya® 0.5 mg Hard Capsules, Marketing Authorization Holder: Novartis Europharm Limited, Dublin 4, Ireland in normal, healthy, adult, human subjects under fasting conditions Study Code: 071-19 Fingolimod Capsules 0.5 mg (Fasted)
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Clinical trial was held	from <u>25 SEP 2019</u> to 14 NOV 2019 Note: 46 days of wash out period was maintained between Period 1 & Period 2

8. Countries where the clinical trial was held	India																
9. Number of subjects	<p>planned: 38 + 01*</p> <p>actually enrolled: 38 + 01*</p> <p>*01 additional subject (EID: EX- 01 was enrolled in the study.</p>																
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	<p>Primary objective:</p> <p>The primary objective of this study was to compare the single-dose oral bioavailability of Fingolimod from Fingolimod Capsules 0.5 mg of Dr. Reddy's Laboratories Limited, India with Gilenya® 0.5 mg Hard Capsules, Marketing Authorization Holder: Novartis Europharm Limited, Dublin 4, Ireland in normal, healthy, adult, human subjects under fasting conditions.</p> <p>Secondary objective:</p> <p>The secondary objective of this study was to monitor the safety and tolerability of a single dose of Fingolimod Capsules 0.5 mg when administered in normal, healthy, adult, human subjects under fasting conditions.</p>																
11. Clinical trial design	An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, two sequence, crossover, single dose, oral bioequivalence study in 38 healthy human adult male subjects, under fasting conditions.																
12. Main entry criteria	<ul style="list-style-type: none"> - Normal healthy human adult male volunteers between 18-45 years (both ages inclusive) of age, who have given written informed consent and are willing to participate in the study. - Volunteer having Body Mass Index of 18.50 to 30.00 kg/m² (both Inclusive). - Volunteer who had confirmed history of chickenpox or history of vaccination with varicella vaccine. - Volunteer who are non-smoker, non-tobacco (in any form) users, non-alcoholic with negative test for alcohol (in breath), negative urine drug of abuse test (barbiturates, benzodiazepines, opioids, cocaine, cannabinoids and amphetamine). - Volunteer with no evidence of underlying disease during the pre-study screening, medical history, physical examination and laboratory investigations performed within 21 days prior to commencement of the study. - Only medically healthy human adult male subjects with clinically acceptable laboratory profiles, chest x-ray and 12 Lead ECG were enrolled into the study. 																
13. Studied drug, posology, strength	<table border="1" data-bbox="421 1563 1476 1727"> <tr> <td>Test Product Code</td> <td>A</td> <td>Manufacturing Date</td> <td>MAR2019</td> </tr> <tr> <td>Drug</td> <td>Fingolimod Capsule 0.5mg</td> <td>Batch No.</td> <td>EH19007</td> </tr> <tr> <td>Dose</td> <td>1 × Fingolimod Capsule 0.5mg</td> <td>Expiry Date</td> <td>FEB2021</td> </tr> <tr> <td>Manufactured By</td> <td>Dr. Reddy's Laboratories Limited, India</td> <td>Route of Administration</td> <td>Oral</td> </tr> </table> <p>Mode of Administration: One Capsule of Test Product (A) was administered orally to each subject with 240 mL of water under fasting conditions under yellow monochromatic light.</p>	Test Product Code	A	Manufacturing Date	MAR2019	Drug	Fingolimod Capsule 0.5mg	Batch No.	EH19007	Dose	1 × Fingolimod Capsule 0.5mg	Expiry Date	FEB2021	Manufactured By	Dr. Reddy's Laboratories Limited, India	Route of Administration	Oral
Test Product Code	A	Manufacturing Date	MAR2019														
Drug	Fingolimod Capsule 0.5mg	Batch No.	EH19007														
Dose	1 × Fingolimod Capsule 0.5mg	Expiry Date	FEB2021														
Manufactured By	Dr. Reddy's Laboratories Limited, India	Route of Administration	Oral														

14. Comparator, dosage, posology, strength	Reference Product Code	B	Manufacturing Date	NA
	Drug	GILENYA® 0.5mg hard Capsules	Lot No.	SMC60
	Dose	1 × GILENYA® 0.5mg hard Capsules	Expiry Date	NOV2020
	Manufactured By	NA	Route of Administration	Oral
	Marketing Authorization Holder	Novartis Europharm limited, Vista Building Elm park, Merrion Road, Dublin 4, Ireland		
Mode of Administration: One Capsule of Reference Product (B) was administered orally to each subject with 240 mL of water under fasting conditions under yellow monochromatic light.				
15. Concomitant therapy	--			
16. Efficacy Endpoints	Based on the 90% confidence intervals for the difference of means of ln-transformed C _{max} and AUC ₀₋₇₂ conclusions was drawn whether the test product is bioequivalent to the reference product under fasting conditions. The acceptance range for bioequivalence is 80.00-125.00% for the 90% confidence intervals for the difference of means of ln-transformed C _{max} and AUC ₀₋₇₂ with respect to Fingolimod.			
17. Safety Endpoints	<p>SAFETY EVALUATION:</p> <p>Vital signs (blood pressure, pulse rate, respiratory rate and oral temperature) and wellbeing were assessed before check-in, prior to dosing on dosing day and during check-out of each period.</p> <p>Vital signs (blood pressure, pulse rate and oral temperature) and wellbeing were assessed after dosing at 01.00, 02.00, 03.00, 04.00, 05.00, 06.00, 08.00, 10.00, 12.00, 16.00, 24.00, 30.00, 36.00, 48.00 and 60.00 hours post-dose in each study period. The vital signs and wellbeing were performed at the time of post-study safety sample collection, for subjects whose safety sample was not taken at the time of last blood draw of the study.</p> <p>All these measurements (except check-in day, pre-dose, check out vital signs examinations) were completed within ±30 minutes of the scheduled time so as not to interfere with scheduled blood sampling times or meals. The actual time of measurement was recorded in the CRF.</p> <p>ECG Monitoring:</p> <p>ECG monitoring was done at the time of screening, prior to dosing on dosing day and at 01.00, 02.00, 03.00, 04.00, 05.00, 06.00 08.00, 10.00 and 24.00 hours post-dose in each study period and during the post study safety analysis.</p> <p>ECG was also done within three working days prior to dosing in period 2.</p> <p>An Intensivist / MD Physician/ Cardiologist was available for first 08.00 hours after dosing, after that they would be available by on-call monitoring up to 24.00 hours after dosing.</p> <p>All these measurements (except pre-dose and post study ECG monitoring) were performed within ± 01.00 hours of the scheduled time so as not to interfere with scheduled blood sampling times, vital signs examinations or meals.</p> <p>The actual time of monitoring was recorded in the CRF.</p> <p>Additional Laboratory Safety assessments:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Absolute Lymphocyte counts along with Total count and Differential count and Triglycerides were performed at the time of screening. 2. Interim safety assessment (hematology and clinical bio- chemistry) was performed at the time of period 2 checkin. 			

<p>18. Statistical methods</p>	<p>The 90% CI for the difference of means of ln-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-72} were analysed using PROC GLM effect ANOVA model with treatment, period, sequence and subject nested within sequence as fixed effect.</p> <p>Two one-sided tests were used to test for bioequivalence of each of these parameters. Statistical analysis was performed using SAS® package (SAS Institute Inc., USA, Version 9.4).</p>																																																																																																																		
<p>19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)</p>	<p>Normal healthy human adult male volunteers between 18-45 years (both ages inclusive) of age, who have given written informed consent and are willing to participate in the study.</p>																																																																																																																		
<p>20. Efficacy Results</p>	<p>BIOEQUIVALENCE CRITERIA:</p> <p>Based on the 90% confidence intervals for the difference of means of ln-transformed C_{max} and AUC_{0-72} conclusions was drawn whether the test product is bioequivalent to the reference product under fasting conditions. The acceptance range for bioequivalence is 80.00-125.00% for the 90% confidence intervals for the difference of means of ln-transformed C_{max} and AUC_{0-72} with respect to Fingolimod.</p> <table border="1" data-bbox="422 840 1471 1126"> <thead> <tr> <th colspan="4">Pharmacokinetic Parameters of Fingolimod from Test Product (A)</th> </tr> <tr> <th>Parameters</th> <th>T_{max} (hr)</th> <th>C_{max} (pg/mL)</th> <th>AUC_{0-72} (hr*pg/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>30</td> <td>30</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>Mean</td> <td>18.2040</td> <td>570.3281</td> <td>32821.4152</td> </tr> <tr> <td>Standard Deviation</td> <td>8.51570</td> <td>93.40692</td> <td>5515.80369</td> </tr> <tr> <td>Minimum</td> <td>8.000</td> <td>427.190</td> <td>22313.774</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>15.000</td> <td>563.537</td> <td>31570.441</td> </tr> <tr> <td>Maximum</td> <td>36.020</td> <td>807.382</td> <td>46091.697</td> </tr> <tr> <td>%CV</td> <td>46.78</td> <td>16.38</td> <td>16.81</td> </tr> <tr> <td>Geometric Mean</td> <td>16.734</td> <td>563.363</td> <td>32385.994</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="422 1167 1471 1453"> <thead> <tr> <th colspan="4">Pharmacokinetic Parameters of Fingolimod from Reference Product (B)</th> </tr> <tr> <th>Parameters</th> <th>T_{max} (hr)</th> <th>C_{max} (pg/mL)</th> <th>AUC_{0-72} (hr*pg/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>30</td> <td>30</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>Mean</td> <td>17.7673</td> <td>543.1926</td> <td>31311.0893</td> </tr> <tr> <td>Standard Deviation</td> <td>7.59105</td> <td>81.92419</td> <td>4498.18218</td> </tr> <tr> <td>Minimum</td> <td>10.000</td> <td>420.478</td> <td>23702.079</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>15.500</td> <td>526.894</td> <td>30867.426</td> </tr> <tr> <td>Maximum</td> <td>36.000</td> <td>747.680</td> <td>42146.110</td> </tr> <tr> <td>%CV</td> <td>42.72</td> <td>15.08</td> <td>14.37</td> </tr> <tr> <td>Geometric Mean</td> <td>16.645</td> <td>537.617</td> <td>31012.266</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="422 1494 1471 1691"> <thead> <tr> <th colspan="8">Summary of Bioequivalence Parameters of Fingolimod</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">Geometric Least Square Mean (GLSM)</th> <th rowspan="2">Ratio %</th> <th rowspan="2">90% CI</th> <th rowspan="2">Intra-Subject CV</th> <th rowspan="2">Power</th> </tr> <tr> <th>Test Product (A)</th> <th>Reference Product (B)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (pg/mL)</td> <td>29</td> <td>557.885</td> <td>537.338</td> <td>103.82</td> <td>(100.21,107.57)</td> <td>7.81%</td> <td>100.00%</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-72} (hr*pg/mL)</td> <td>29</td> <td>32048.120</td> <td>30958.687</td> <td>103.52</td> <td>(100.55,106.58)</td> <td>6.42%</td> <td>100.00%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Figure 1: Comparative Mean Linear Graph of Fingolimod</p>	Pharmacokinetic Parameters of Fingolimod from Test Product (A)				Parameters	T_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-72} (hr*pg/mL)	N	30	30	30	Mean	18.2040	570.3281	32821.4152	Standard Deviation	8.51570	93.40692	5515.80369	Minimum	8.000	427.190	22313.774	Median	15.000	563.537	31570.441	Maximum	36.020	807.382	46091.697	%CV	46.78	16.38	16.81	Geometric Mean	16.734	563.363	32385.994	Pharmacokinetic Parameters of Fingolimod from Reference Product (B)				Parameters	T_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-72} (hr*pg/mL)	N	30	30	30	Mean	17.7673	543.1926	31311.0893	Standard Deviation	7.59105	81.92419	4498.18218	Minimum	10.000	420.478	23702.079	Median	15.500	526.894	30867.426	Maximum	36.000	747.680	42146.110	%CV	42.72	15.08	14.37	Geometric Mean	16.645	537.617	31012.266	Summary of Bioequivalence Parameters of Fingolimod								Parameter	N	Geometric Least Square Mean (GLSM)		Ratio %	90% CI	Intra-Subject CV	Power	Test Product (A)	Reference Product (B)	C_{max} (pg/mL)	29	557.885	537.338	103.82	(100.21,107.57)	7.81%	100.00%	AUC_{0-72} (hr*pg/mL)	29	32048.120	30958.687	103.52	(100.55,106.58)	6.42%	100.00%
Pharmacokinetic Parameters of Fingolimod from Test Product (A)																																																																																																																			
Parameters	T_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-72} (hr*pg/mL)																																																																																																																
N	30	30	30																																																																																																																
Mean	18.2040	570.3281	32821.4152																																																																																																																
Standard Deviation	8.51570	93.40692	5515.80369																																																																																																																
Minimum	8.000	427.190	22313.774																																																																																																																
Median	15.000	563.537	31570.441																																																																																																																
Maximum	36.020	807.382	46091.697																																																																																																																
%CV	46.78	16.38	16.81																																																																																																																
Geometric Mean	16.734	563.363	32385.994																																																																																																																
Pharmacokinetic Parameters of Fingolimod from Reference Product (B)																																																																																																																			
Parameters	T_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-72} (hr*pg/mL)																																																																																																																
N	30	30	30																																																																																																																
Mean	17.7673	543.1926	31311.0893																																																																																																																
Standard Deviation	7.59105	81.92419	4498.18218																																																																																																																
Minimum	10.000	420.478	23702.079																																																																																																																
Median	15.500	526.894	30867.426																																																																																																																
Maximum	36.000	747.680	42146.110																																																																																																																
%CV	42.72	15.08	14.37																																																																																																																
Geometric Mean	16.645	537.617	31012.266																																																																																																																
Summary of Bioequivalence Parameters of Fingolimod																																																																																																																			
Parameter	N	Geometric Least Square Mean (GLSM)		Ratio %	90% CI	Intra-Subject CV	Power																																																																																																												
		Test Product (A)	Reference Product (B)																																																																																																																
C_{max} (pg/mL)	29	557.885	537.338	103.82	(100.21,107.57)	7.81%	100.00%																																																																																																												
AUC_{0-72} (hr*pg/mL)	29	32048.120	30958.687	103.52	(100.55,106.58)	6.42%	100.00%																																																																																																												

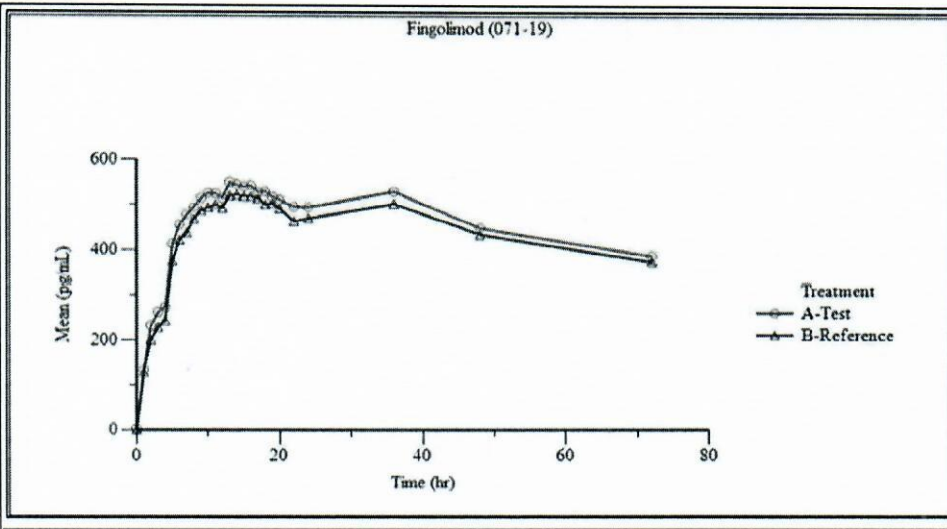
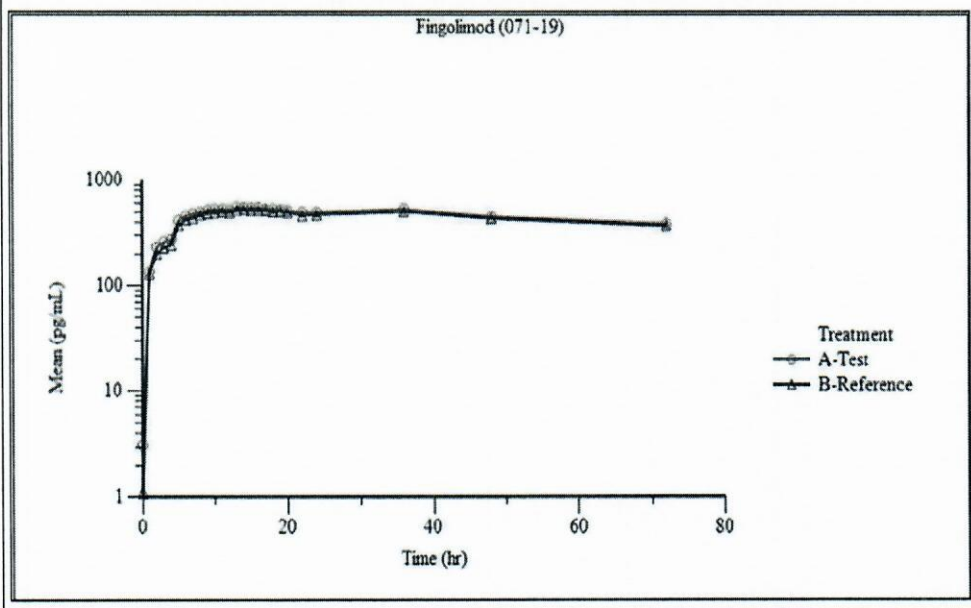


Figure 2: Comparative Mean Semi (log) Linear Graph of Fingolimod



21. Safety Results

Subjects were monitored for adverse events throughout the study. At the end of the study, post study safety evaluation was done which included hematology, clinical bio-chemistry and 12 lead ECG.

Totally Fifteen AEs were reported in the entire study.

15 AEs were reported by 11 subjects (28.2%) among 38+01 additional subject enrolled in the study. Of 15 AEs reported, 04 AEs reported relationships with IP were judged as "Possible", 01 AE reported was "Probable" and 10 AEs reported were "Unlikely".

Of 15 AEs reported, severity of 10 AEs were judged as "Mild" and 05 AEs were judged as "Moderate" in nature.


None of the AEs reported was SAE.

Refer Appendix 16.2.7 for Adverse Event Listing (each Subject).

Severity	Treatment last dosed with		
	Test Product (A)	Reference Product (B)	Post Study Safety lab abnormality / Safety population
N	36	32	36*
Severe	-	-	-
Moderate	04 (11.1%)	01 (3.1%)	-
Mild	05 [04 + 01**] (13.9%)	01 (3.1%)	04 (11.1%)
Total	09 (25.0%)	02 (6.3%)	04 (11.1%)

Note:
 *- Post-study safety analysis was performed for 36 subjects (Except: EID 030 and 009** & 016**) hence the N is considered as 36 (Safety Population).
 * Post-study safety abnormal laboratory values, which cannot be ascribed to any particular treatment, N is considered as 36 (Safety population).
 ** - As the reported AE can be ascribed for Test Product treatment.
 ** EID 009 & 016 withdraw from the study, prior to period 1 dosing, hence he was not eligible for Post study safety analysis as per protocol.

22. Conclusions The GLSMR for Fingolimod C_{max} is 103.82 with 90% CI of (100.21,107.57).
 The GLSMR for Fingolimod AUC₀₋₇₂ is 103.52 with 90% CI of (100.55,106.58).
 The 90% CI values of GLSMR for C_{max} and AUC₀₋₇₂ of Test to the Reference Product is within the acceptable limits of 80.00 to 125.00% for measured data.
 Based on above results obtained in this study, Test Product (A) [1 × Fingolimod Capsules 0.5 mg of Dr. Reddy's Laboratories Limited, India] is bioequivalent to Reference Product (B) [1 × Gilenya® 0.5 mg Hard Capsules, Marketing Authorization Holder: Novartis Europharm Limited, Dublin 4, Ireland] in healthy human adult male subjects under fasting conditions.

Applicant (Marketing Authorization holder)	Dr Reddy's Laboratories Ltd 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
Full Name	Dr. Shifa Farhan Shaikh, MBBS, MD.
Signature	
Date	22 June 2021

Копія вірна

Роман Предтеченко
 Керівник ІБ



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)	ФОРСАДО [FORZADO], капсули тверді по 0,5 мг (Фінголімод капсули 0,5 мг)
2. Заявник	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд 8-2-337, Роуд № 3, Банджара Хіллз, Хайдерабад, Телангана – 500 034, Індія / Dr Reddy's Laboratories Ltd 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
3. Виробник	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд (Виробничий відділ - 7) Дільниця № P1-P9, Фаза - III, ВСЕЗ, Дювада, Візакхпатнам Дистрикт, Андхра Прадеш, Індія / Dr. Reddy's Laboratories Ltd (Formulation Unit - 7) Plot No: P1 to P9, Phaze-III, VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District, Andhra Pradesh, India
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, вказати причину
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

<p>5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування</p>	<p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома періодами лікування, з двома послідовностями лікування, перехресне дослідження біоеквівалентності з пероральним однократним прийомом Фінголімоду капсул 0,5 мг, виробництва компанії Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія, у порівнянні з прийомом препарату Гіленія® [Gilenya®], капсул твердих 0,5 мг, власник торгової ліцензії: «Новартіс Юрофарм Лімітед» [Novartis Europharm Limited], Дублін 4, Ірландія, у нормальних, здорових, дорослих добровольців, в умовах натще [An open label, balanced, randomized, two-treatment, two period, two sequence, crossover, single dose, oral bioequivalence study of Fingolimod Capsules 0.5 mg of Dr. Reddy's Laboratories Limited, India with Gilenya® 0.5 mg Hard Capsules, Marketing Authorization Holder: Novartis Europharm Limited, Dublin 4, Ireland in normal, healthy, adult, human subjects under fasting conditions]</p> <p>Код дослідження: 071-19 Фінголімод капсули 0,5 мг (натще)</p>
<p>6. Фаза клінічного випробування</p>	<p>Фаза 1</p>
<p>7. Період проведення клінічного випробування</p>	<p>з <u>25 вересня 2019 року</u> по 14 листопада 2019 року</p> <p>Примітка: Протягом проміжку часу між Періодом 1 та Періодом 2 було передбачено 46 днів періоду вимивання.</p>
<p>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</p>	<p>Індія</p>
<p>9. Кількість досліджуваних</p>	<p>Заплановано: 38 + 01*</p> <p>фактично включені у дослідження: 38 + 01*</p> <p>*01: додатковий учасник дослідження (EID: EX-01) був включений у дослідження.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна ціль:</p> <p>Основною ціллю цього дослідження було порівняння біодоступності фінголімоду при пероральному застосуванні в однократній дозі у вигляді Фінголімоду капсул 0,5 мг виробництва компанії Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд [Dr. Reddy's Laboratories Limited], Індія, з такою препарату Гіленія® [Gilenya®] 0,5 мг, капсули тверді, власник торгової ліцензії: «Новартіс Юрофарм Лімітед» [Novartis Europharm Limited], Дублін 4, Ірландія, у здорових дорослих людей, що перебувають у стані натще.</p> <p>Вторинна ціль:</p>

	<p>Вторинною ціллю цього дослідження був моніторинг безпеки та переносимості однократної дози фінголімоду, капсул 0,5 мг, при застосуванні здоровими дорослими людьми в стані натще.</p>																		
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома періодами лікування, з двома послідовностями лікування, перехресне дослідження біоеквівалентності з пероральним однократним прийомом препарату у 38 здорових дорослих осіб чоловічої статі, які перебувають в стані натще.</p>																		
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Здорові дорослі чоловіки-добровольці віком 18-45 років (обидва віки включно), які дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні і готові брати участь у дослідженні. - Доброволець з індексом маси тіла від 18,50 до 30,00 кг/ м² (в обох випадках включно). - Доброволець, який має підтверджену наявність в анамнезі вітряної віспи або наявність в анамнезі вакцинації вакциною для профілактики вітряної віспи. - Доброволець, який не палить, не вживає тютюн (в будь-якій формі), не є алкоголіком, з негативним результатом тесту на алкоголь (у диханні), з негативним результатом тесту сечі на препарати, які викликають залежність (барбітурати, бензодіазепіни, опіоїди, кокаїн, канабіноїди та амфетамін). - Доброволець без наявності ознак першопричинного захворювання під час Скринінгу до початку проведення дослідження, аналіз історії хвороби якого, загальний медичний огляд та лабораторні дослідження у якого проводяться у межах 21 дня до початку дослідження. - У дослідження були включені лише здорові з медичної точки зору дорослі чоловіки з клінічно прийнятними профілями лабораторних даних, даними рентгенографії органів грудної клітки та ЕКГ у 12 відведеннях. 																		
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<table border="1"> <tr> <td>Код досліджуваного лікарського препарату</td> <td>A</td> <td>Дата виробництва</td> <td>Березень 2019 року</td> </tr> <tr> <td>Лікарський препарат</td> <td>Фінголімод капсули 0,5 мг</td> <td>Номер серії</td> <td>EH19007</td> </tr> <tr> <td>Доза</td> <td>1 × капсула фінголімоду 0,5 мг</td> <td>Дата закінчення терміну придатності</td> <td>Лютий 2021 р.</td> </tr> <tr> <td>Виробник:</td> <td>Д-р. Редді'с Лабораторіс Лтд [Dr. Reddy's Laboratories Limited], Індія</td> <td>Шлях введення</td> <td>Перорально</td> </tr> </table>	Код досліджуваного лікарського препарату	A	Дата виробництва	Березень 2019 року	Лікарський препарат	Фінголімод капсули 0,5 мг	Номер серії	EH19007	Доза	1 × капсула фінголімоду 0,5 мг	Дата закінчення терміну придатності	Лютий 2021 р.	Виробник:	Д-р. Редді'с Лабораторіс Лтд [Dr. Reddy's Laboratories Limited], Індія	Шлях введення	Перорально	<p>Спосіб застосування: Одна капсула досліджуваного препарату (A) приймалася перорально кожним пацієнтом з 240 мл води в стані натще під жовтим монохроматичним світлом.</p>	
Код досліджуваного лікарського препарату	A	Дата виробництва	Березень 2019 року																
Лікарський препарат	Фінголімод капсули 0,5 мг	Номер серії	EH19007																
Доза	1 × капсула фінголімоду 0,5 мг	Дата закінчення терміну придатності	Лютий 2021 р.																
Виробник:	Д-р. Редді'с Лабораторіс Лтд [Dr. Reddy's Laboratories Limited], Індія	Шлях введення	Перорально																
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб</p>	<table border="1"> <tr> <td>Код референтного лікарського препарату</td> <td>B</td> <td>Дата виробництва</td> <td>Не застосовно</td> </tr> <tr> <td>Лікарський препарат</td> <td>ГІЛЕНІЯ® [GILENYA®], капсули тверді 0,5 мг</td> <td>Номер серії</td> <td>SMC60</td> </tr> </table>	Код референтного лікарського препарату	B	Дата виробництва	Не застосовно	Лікарський препарат	ГІЛЕНІЯ® [GILENYA®], капсули тверді 0,5 мг	Номер серії	SMC60										
Код референтного лікарського препарату	B	Дата виробництва	Не застосовно																
Лікарський препарат	ГІЛЕНІЯ® [GILENYA®], капсули тверді 0,5 мг	Номер серії	SMC60																

застосуван ня, сила дії	Доза	1 × ГІЛЕНІЯ®, капсули тверді 0,5 мг	Дата закінчення терміну придатності	Листопад 2020 р.
	Виробник:	Не застосовно		Шлях введення
Власник торгової ліцензії	«Новартіс Юрофарм Лімітед» [Novartis Europharm Limited], Віста Білдинг Елм парк, Мерріон Роуд, Дублін 4, Ірландія [Vista Building Elm park, Merrion Road, Dublin 4, Ireland]		Перорально	
Спосіб застосування: Одна капсула референтного препарату (В) приймалася перорально кожним пацієнтом з 240 мл води в стані натще під жовтим монохроматичним світлом.				
15. Супутня терапія	--			
16. Критерії оцінки ефективно сті	На основі 90% довірчих інтервалів для різниці середніх значень логарифмічно перетворених показників C_{max} і AUC_{0-72} були зроблені висновки про те, чи є досліджуваний препарат біоеквівалентним референтному препарату при застосуванні натще. Діапазон прийнятності для біоеквівалентності становить 80,00-125,00% для 90% довірчих інтервалів для різниці середніх значень логарифмічно перетворених показників C_{max} та AUC_{0-72} по відношенню до фінголімоду.			
17. Критерії оцінки безпеки	<p>ОЦІНКА БЕЗПЕЧНОСТІ:</p> <p>Основні життєві показники (артеріальний тиск, частоту пульсу, частоту дихання та температуру в ротовій порожнині) та самопочуття оцінювали перед реєстрацією, перед прийомом препарату в день його прийому та під час контрольної перевірки протягом кожного періоду.</p> <p>Основні життєві показники (артеріальний тиск, частоту пульсу та температуру в ротовій порожнині) та самопочуття оцінювали після прийому препарату через 01,00, 02,00, 03,00, 04,00, 05,00, 06,00, 08,00, 10,00, 12,00, 16,00, 24,00, 30,00, 36,0, 48,00 та 60,00 годин після застосування препарату протягом кожного періоду дослідження. Оцінка основних життєвих показників та самопочуття проводилася під час взяття зразків для оцінки безпеки після завершення дослідження у пацієнтів, у яких зразок для оцінки безпеки не був взятий під час останнього взяття зразка крові у дослідженні.</p> <p>Всі ці вимірювання (крім оцінки основних життєвих показників в день реєстрації, до прийому препарату, під час контрольної перевірки) виконувалися у межах ± 30 хвилин від запланованого часу, таким чином, щоб це не перешкоджало запланованому часу взяття зразків крові або прийому їжі. Фактичний час вимірювання реєстрували у ІРК.</p> <p>Моніторинг ЕКГ:</p> <p>Моніторинг ЕКГ проводився під час Скринінгу, перед прийомом препарату в день застосування препарату та через 01,00, 02,00, 03,00, 04,00, 05,00, 06,00 08,00, 10,00 та 24,00 години після застосування дози препарату</p>			

	<p>протягом кожного періоду дослідження та під час аналізу з оцінки безпеки після завершення дослідження.</p> <p>ЕКГ також проводили у межах трьох робочих днів до прийому препарату протягом періоду 2.</p> <p>Анестезіолог-реаніматолог/ лікар-терапевт / кардіолог був доступний протягом перших 08,00 годин після прийому препарату, після чого вони були доступними в режимі телефонного моніторингу протягом періоду до 24,00 годин після застосування препарату.</p> <p>Всі ці вимірювання (за винятком моніторингу ЕКГ до прийому препарату та після завершення дослідження) проводили у межах $\pm 01,00$ години від запланованого часу, таким чином, щоб це не перешкождало запланованому часу взяття зразків крові, проведенню оцінок основних життєво важливих показників або прийому їжі.</p> <p>Фактичний час моніторингу був зареєстрований у ІРК.</p> <p>Додаткові лабораторні оцінки безпеки:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Під час скринінгу проводили визначення абсолютного числа лімфоцитів, разом із визначенням лейкоцитарної формули та тригліцеридів. 2. Проміжна оцінка безпеки (загальний аналіз крові та біохімічний клінічний аналіз крові) проводилася під час періоду 2 реєстрації.
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>90% ДІ для різниці середніх значень логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-72} аналізували, використовуючи модель дисперсійного аналізу (ANOVA) ефектів PROOV GLM, де лікування, період, послідовність та пацієнт згруповані всередині послідовності в якості фіксованого ефекту.</p> <p>Для оцінки біоеквівалентності кожного з цих параметрів використовували два односторонні критерії. Статистичний аналіз проводили за допомогою пакету SAS® (SAS Institute Inc., США, версія 9.4).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові дорослі чоловіки-добровольці віком 18-45 років (обидва віки включно), які дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні і готові брати участь у дослідженні.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>КРИТЕРІЇ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ:</p> <p>На основі 90% довірчих інтервалів для різниці середніх значень логарифмічно перетворених показників C_{max} і AUC_{0-72} були зроблені висновки про те, чи є досліджуваний препарат біоеквівалентним референтному препарату при застосуванні натще. Діапазон прийнятності для біоеквівалентності становить 80,00-125,00% для 90% довірчих інтервалів для різниці середніх значень логарифмічно перетворених показників C_{max} та AUC_{0-72} по відношенню до фінголімоду.</p> <p>Фармакокінетичні параметри фінголімоду досліджуваного препарату (А)</p>

Параметри	T _{max} (год)	C _{max} (пг/мл)	AUC ₀₋₇₂ (год* пг/мл)
N	30	30	30
Середнє значення	18,2040	570,3281	32821,4152
Стандартне відхилення	8,51570	93,40692	5515,80369
Мінімальне значення	8,000	427,190	22313,774
Медіана	15,000	563,537	31570,441
Максимальне значення	36,020	807,382	46091,697
Коефіцієнт варіації (CV), %	46,78	16,38	16,81
Геометричне середнє	16,734	563,363	32385,994

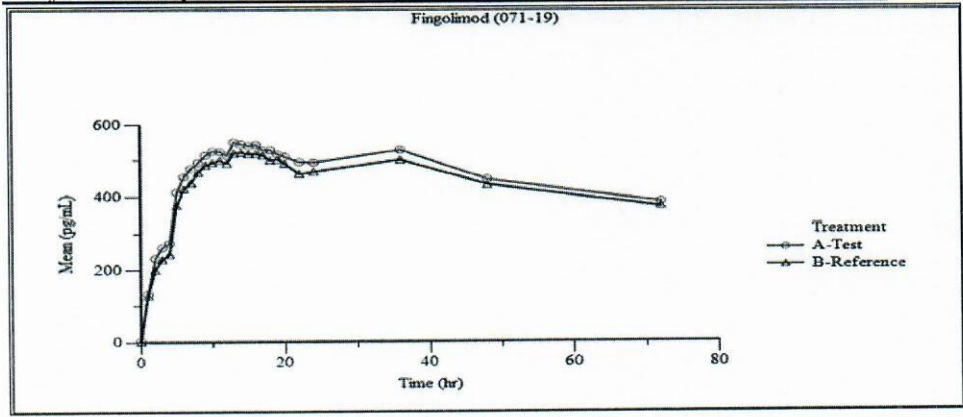
Фармакокінетичні параметри фінголімоду референтного препарату (B)

Параметри	T _{max} (год)	C _{max} (пг/мл)	AUC ₀₋₇₂ (год* пг/мл)
N	30	30	30
Середнє значення	17,7673	543,1926	31311,0893
Стандартне відхилення	7,59105	81,92419	4498,18218
Мінімальне значення	10,000	420,478	23702,079
Медіана	15,500	526,894	30867,426
Максимальне значення	36,000	747,680	42146,110
Коефіцієнт варіації (CV), %	42,72	15,08	14,37
Геометричне середнє	16,645	537,617	31012,266

Резюме даних про параметри біоеквівалентності фінголімоду

Параметр	N	Скориговане геометричне середнє, що розраховується методом найменших квадратів (GLSM)		Співвідношення, %	90% ДІ	Інтраіндивідуальний коефіцієнт варіації	Статистична потужність
		Досліджуваний препарат (A)	Референтний препарат (B)				
C _{max} (пг/мл)	2 9	557,885	537,338	103,82	(100, 21, 107,5 7)	7,81%	100,00%
AUC ₀₋₇₂ (год* пг/мл)	2 9	32048,120	30958,687	103,52	(100, 55, 106,5 8)	6,42%	100,00%

Рисунок 1: Порівняльний лінійний графік середнього для фінголімоду



Fingolimod (071-19) - фінголімод (071-19)

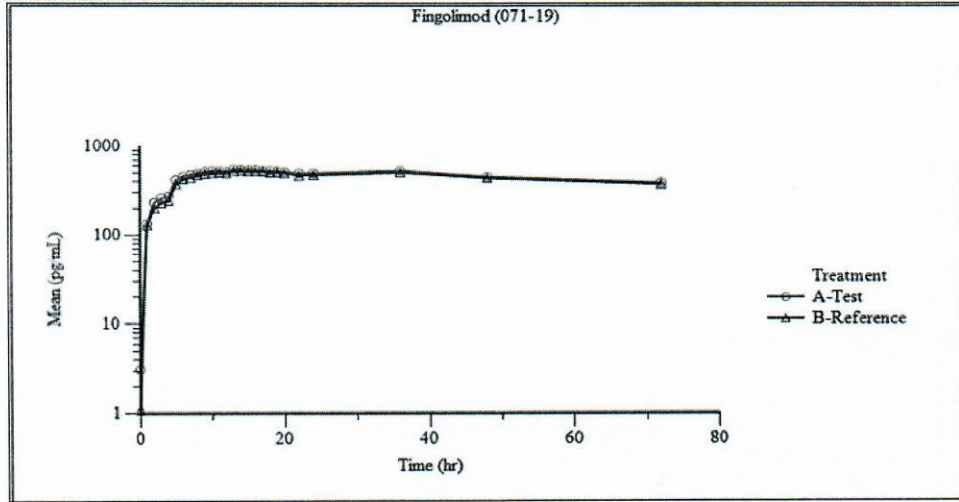
Mean (pg/ ml) – середнє значення (пг/ мл)

Time (hr) - час (год)

Treatment - лікування

A – Test – A – випробовуваний препарат
 B- Reference – B – референтний препарат

Рисунок 2: Порівняльний напівлінійний (логарифмічний) графік середнього для фінголімоду



21.
 Результати
 безпеки

Протягом усього дослідження за пацієнтами проводилося спостереження на предмет виникнення небажаних явищ. В кінці дослідження проводилася оцінка безпеки після завершення дослідження, яка включала загальний аналіз крові, клінічний біохімічний аналіз крові та ЕКГ у 12 відведеннях.

Протягом всього періоду дослідження загалом було повідомлено про п'ятнадцять НЯ.

Про 15 випадків НЯ повідомляли 11 пацієнтів (28,2%) серед 38 пацієнтів + 01 додатковий пацієнт, які були включені у дослідженні. З 15 НЯ, про які повідомлялося, в 4 випадках повідомлялося про взаємозв'язок небажаного явища з застосуванням досліджуваного лікарського препарату, 1 НЯ оцінювалося як "наявність зв'язку є ймовірною", і 10 НЯ, про які повідомлялося, оцінювалися як "наявність зв'язку є малоюмовірною".

З 15 НЯ, про які повідомлялося, ступінь важкості 10 НЯ оцінювали як „легкий”, а 5 – як "помірний" ”.

Жодне з НЯ, про які повідомлялося, не було СНЯ.

Див. перелік небажаних явищ в Додатку 16.2.7 (кожен пацієнт).

Ступінь важкості	Лікування з застосуванням останньої дози		
	Досліджуваний препарат (A)	Референтний препарат (B)	Відхилення від норми лабораторних показників для оцінки безпеки після завершення дослідження/ популяція пацієнтів для оцінки безпеки
N	36	32	36*
Важкого ступеня	–	–	а
Помірного ступеня	04 (11,1%)	01 (3,1%)	–
Легкого ступеня	05 (04 + 01**) (13,9%)	01 (3,1%)	04 (11,1%)
Всього	09 (25,0%)	02 (6,3%)	04 (11,1%)

	<p>Примітка:</p> <p>* - Аналіз безпеки після завершення дослідження був проведений для 36 пацієнтів (крім: EID 030 та 009⁺⁺ і 016⁺⁺, отже, вважається, що N становить 36 (популяція пацієнтів для оцінки безпеки).</p> <p>* Лабораторні показники, які відхиляються від норми, для оцінки безпеки після завершення дослідження, які не можна віднести до якогось конкретного лікування; вважається, що N становить 36 (популяція для оцінки безпеки).</p> <p>** - Оскільки НЯ, про яке повідомлялося, може бути віднесено на рахунок лікування досліджуваним препаратом.</p> <p>⁺⁺EID 009 і 016 були виведені з дослідження до періоду застосування препарату 1, оскільки вони не відповідали вимогам для проведення аналізу безпеки після завершення дослідження згідно з протоколом.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Відношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів (GLSMR), для C_{max} фінголімоду становить 103,82 з 90% ДІ (100,21, 107,57).</p> <p>GLSMR для AUC_{0-72} фінголімоду становить 103,52 з 90% ДІ (100,55, 106,58).</p> <p>Значення GLSMR 90% ДІ для C_{max} та AUC_{0-72} досліджуваного до референтного препарату перебувають у допустимих межах від 80,00 до 125,00% для даних вимірювань.</p> <p>На підставі вищезазначених результатів, отриманих у цьому дослідженні, досліджуваний препарат (А) [1 × Фінголімод капсули 0,5 мг виробництва компанії Д-р Редді'с Лаботоріс Лтд [Dr. Reddy's Laboratories Limited], Індія] є біоеквівалентним референтному препарату (В) [1 * Гіленія® 0,5 мг, капсули тверді, власник торгової ліцензії: «Новартіс Юрофарм Лімітед» [Novartis Europharm Limited], Дублін 4, Ірландія, у дорослих здорових осіб чоловічої статі в стані натще.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Д-р Редді'с Лаботоріс Лтд 8-2-337, Роуд № 3, Банджара Хіллз, Хайдерабад, Телангана - 500 034, Індія / Dr. Reddy's Laboratories Ltd 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India</p>
Повне ім'я	Доктор Шифа Фархан Шейх [Shifa Farhan Shaikh] бакалавр медицини і бакалавр хірургії (MBBS), доктор медицини (MD)
Підпис	/Підпис/
Дата	22.06.2021


 Реддіс Фархан Шейх
 Реддіс Фархан Шейх
 Реддіс Фархан Шейх