

## 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):	<b>ФІНМОД</b> Fingolimod капсули по 0,5 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>генеричний лікарський засіб</b>
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати <b>генеричний лікарський засіб</b> <i>(для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань)</i>
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	Дослідження підгострої токсичності при пероральному введенні трьох рівнів доз (0,065; 0,195; 0,65 мг/кг) проводили на мишах (лінії Swiss Albino) протягом 28 днів поспіль. Дослідження підгострої токсичності при пероральному введенні трьох рівнів доз (0,045; 0,135; 0,45 мг/кг) проводили на щурах (лінії Wistar) протягом 28 днів поспіль.
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	–
<i>in vivo</i> (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	Результати вивчення підгострої токсичності, перорально, (28 днів), проведені компанією Гетеро Лабз Лімітед на щурах та мишах, свідчать, що Фінголімод гідрохлорид, не спричиняв у піддослідних тварин будь-яких значущих змін, а саме зміни маси органів, фізичних, фізіологічних, біохімічних, гематологічних та гістопатологічних параметрів при пероральному введенні трьох різних доз за рекомендованою схемою клінічного застосування.
не приводило до грубих змін, зміни ваги органів, значних змін фізичних, фізіологічних, біохімічних, гематологічних і гістопатологічних показників	

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)



Сайлен Раджендра Прасад  
(П. І. Б.)

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



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)	<b>ФІНМОД</b> Fingolimod капсули 0,5 мг
2. Заявник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	Так. Дослідження біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на реєстрацію генеричного лікарського засобу
5. Повна назва клінічного дослідження, кодовий номер випробування	<u><b>Дослідження, проведене в умовах натщесерце:</b></u> Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, у паралельних групах, дослідження біоеквівалентності введення одноразової пероральної дози препарату Фінмод (Фінголімод), капсули по 0,5 мг (призначали по 3 x 0,5 мг), виробництва компанії «Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія у порівнянні з препаратом Гіленія <sup>TM</sup> (Фінголімод), капсули 0,5 мг від компанії «Новартіс Фарма Штайн АГ Штайн» (Novartis Pharma Stein AG Stein), Швейцарія, у здорових дорослих суб'єктів натщесерце, яке складалося з одного періоду. Проект №: 210-14.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза – I (Дослідження біоеквівалентності)
7. Період клінічного випробування	<u><b>Дослідження, проведене натщесерце:</b></u> Група – I: 12 червня 2014 р. – 17 червня 2014 р. Група – II: 18 червня 2014 р. – 23 червня 2014 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість суб'єктів	<u><b>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</b></u> Запланована: 54 Включені в дослідження: Група – I – 30, Група II – 29 Зареєстровані: Група – I – 30, Група II – 28 Приймали препарат: Група – I – 28, Група II – 25 Закінчили участь після прийому препарату/припинили



	<p>прийом препарату: 04</p> <p><u>Включено до аналізу:</u> 49 (Серед яких, суб'єкти 1028, 1032, 1034, 1041 та 1047, також були включені до аналізу відповідно до протоколу)</p> <p><u>Включено до аналізу ФК та статистичного аналізу:</u> 49</p>
10. Первинна та вторинна ціль клінічного випробування	<p><b><u>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</u></b></p> <p><b>Ефективність:</b> Порівняти біодоступність та описати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату спонсора у порівнянні з еталонним лікарським засобом у здорових дорослих суб'єктів натщесерце та оцінити біоеквівалентність.</p> <p><b>Безпека:</b> Контролювати появу небажаних явищ та забезпечити безпеку суб'єктів дослідження.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p><b><u>Дослідження, проведене в умовах натщесерце:</u></b></p> <p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, у паралельних групах, дослідження біоеквівалентності введення одноразової пероральної дози у здорових дорослих суб'єктів натщесерце, яке складалося з одного періоду.</p>
12. Основні критерії включення	<p><b><u>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</u></b></p> <p>В дослідження були включені здорові, дорослі добровольці у віці від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> (включно), надали письмову інформовану згоду. Під час скринінгу суб'єкти не мали основних захворювань чи клінічно значущих відхилень показників від норми, анамнезу, результатів клінічного обстеження, лабораторних досліджень, даних ЕКГ з 12 відведеннями та рентгенографії грудної клітки (задньопередня проекція), обстеження офтальмолога.</p> <p>До дослідження були включені добровольці, які відповідали всім критеріям включення, і жоден з них не відповідав критеріям виключення.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб введення, сила дії	<p><b><u>Дослідження, проведене в умовах натщесерце:</u></b></p> <p>Після нічного голодування, яке тривало щонайменше 10 годин, одноразову пероральну дозу, що складається з трьох капсул по 0,5 мг Фінмоду (Фінголімод), виробництва компанії «Hetero Labs Ltd.», пацієнти приймали перорально, запиваючи 240 мл води при температурі навколишнього середовища в положенні сидячі.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, сила дії	<p><b><u>Дослідження, проведене в умовах натщесерце:</u></b></p> <p>Після нічного голодування, яке тривало щонайменше 10 годин, одноразову пероральну дозу, що складається з трьох капсул препарату Гіленія® (Фінголімод) по 0,5 мг, пацієнти приймали перорально, запиваючи 240 мл води при температурі навколишнього середовища в положенні сидячі.</p>
15. Супутня терапія	<p><b><u>Дослідження, проведене в умовах натщесерце:</u></b></p> <p>Відповідно до протоколу, суб'єкти не повинні були приймати/застосовувати будь-які лікарські засоби (в</p>



	<p>тому числі рослинні препарати) у будь-який час протягом 14 днів до прийому препарату дослідження та під час дослідження (тобто після прийому препарату під час дослідження до отримання останнього фармакокінетичного зразка). Суб'єкти № 1003, 2039, 1033 та 1043 отримували супутню терапію після виключення з дослідження.</p>														
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><b><u>Дослідження, проведене в умовах натщесерце:</u></b> Визначали такі фармакокінетичні параметри фінголімоду для порівняння біодоступності досліджуваного та еталонного лікарських засобів при пероральному застосуванні: <math>C_{max}</math>, <math>T_{max}</math>, <math>AUC_{0-96}</math>.</p>														
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p><b><u>Дослідження, проведене в умовах натщесерце:</u></b> Безпеку оцінювали, починаючи від періоду скринінгу до кінця дослідження шляхом проведення клінічних обстежень, оцінки життєво важливих показників, електрокардіограми (ЕКГ) з 12 відведеннями, інтервалу QTc, рентгенографії грудної клітки (задньо-передня проекція), отримання результатів клінічних лабораторних досліджень (наприклад, загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, аналізу сечі, серологічного тесту) та моніторингу стану здоров'я суб'єкта, симптомів та ознак побічних явищ.</p>														
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><b><u>Дослідження, проведене в умовах натщесерце:</u></b> Виконують дисперсійний аналіз, аналіз потужності та співвідношення для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>T_{max}</math> та <math>AUC_{0-96}</math>. За допомогою двох односторонніх критеріїв біоеквівалентності розраховують 90%-ві довірчі інтервали для різниці між середніми значеннями досліджуваного та еталонного препаратів. Виконують всі статистичні аналізи.</p>														
<p>19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p><b><u>Дослідження, проведене в умовах натщесерце:</u></b> В дослідження було включено п'ятдесят дев'ять (59) дорослих суб'єктів.</p>														
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b><u>Дослідження, проведене в умовах натщесерце:</u></b></p> <p><b>Описова статистика середніх значень для фінголімоду</b></p> <table border="1" data-bbox="694 1635 1476 2027"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри (од. вим.)</th> <th colspan="2">Середні значення ± СВ (нетрансформовані дані)</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваний препарат-Т (N = 25)</th> <th>Еталонний препарат-R (N = 24)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>T_{max}</math> (год)*</td> <td>28,000 (9,000 – 36,000)</td> <td>18,500 (9,000 – 32,000)</td> </tr> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td>1891,486 ± 399,8872</td> <td>1822,707 ± 356,0429</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-96}</math> (нг.год/мл)</td> <td>132161,118 ± 28617,7078</td> <td>125041,596 ± 26541,5901</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри (од. вим.)	Середні значення ± СВ (нетрансформовані дані)		Досліджуваний препарат-Т (N = 25)	Еталонний препарат-R (N = 24)	$T_{max}$ (год)*	28,000 (9,000 – 36,000)	18,500 (9,000 – 32,000)	$C_{max}$ (нг/мл)	1891,486 ± 399,8872	1822,707 ± 356,0429	$AUC_{0-96}$ (нг.год/мл)	132161,118 ± 28617,7078	125041,596 ± 26541,5901
Параметри (од. вим.)	Середні значення ± СВ (нетрансформовані дані)														
	Досліджуваний препарат-Т (N = 25)	Еталонний препарат-R (N = 24)													
$T_{max}$ (год)*	28,000 (9,000 – 36,000)	18,500 (9,000 – 32,000)													
$C_{max}$ (нг/мл)	1891,486 ± 399,8872	1822,707 ± 356,0429													
$AUC_{0-96}$ (нг.год/мл)	132161,118 ± 28617,7078	125041,596 ± 26541,5901													



Результати відносної біодоступності для фінголімоду					
Параметри	Середнє геометричне методом найменших квадратів			90% Довірчий інтервал	Потужність (%)
	Досліджуваний препарат-Т (N = 25)	Еталонний препарат-Р (N = 24)	Співвідношення (Т/Р)%		
lnC <sub>max</sub>	1865,181	1783,463	104,6	94,82 - 115,35	98,1
lnAUC <sub>0-96</sub>	130507,386	122061,209	106,9	96,60- 118,34	97,5
Описова статистика середніх значень для фінголімоду фосфату					
Параметри (од. вим.)	Середнє значення ± СВ (нетрансформовані дані)				
	Досліджуваний препарат-Т (N = 25)	Еталонний препарат-Р (N = 24)			
T <sub>max</sub> (год)*	5,000 (5,000 – 14,000)	5,000 (5,000 – 11,000)			
C <sub>max</sub> (нг/мл)	1974,564 ± 427,3626	1863,295 ± 263,4422			
AUC <sub>0-96</sub> (нг.год/мл)	64914,790 ± 12675,8884	63423,216 ± 11673,0907			
Результати відносної біодоступності для фінголімоду фосфату					
Параметри	Середнє геометричне методом найменших квадратів			90% Довірчий інтервал	Потужність (%)
	Досліджуваний препарат-Т (N = 25)	Еталонний препарат-Р (N = 24)	Співвідношення (Т/Р)%		
lnC <sub>max</sub>	1933,864	1847,988	104,6	95,57 - 114,58	99,1
lnAUC <sub>0-96</sub>	64336,803	62266,635	103,3	94,85 – 112,55	99,5
21. Результати безпеки	<p><b>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</b>  Під час проведення дослідження три (07) суб'єкти повідомляли про чотири (09) небажаних явищ (НЯ). Вісім (08) НЯ були зареєстровані під час дослідження, а одне (1) було зареєстроване під час оцінки безпеки після дослідження.  Шість (06) НЯ були зареєстровані у суб'єктів після введення еталонного лікарського засобу-Р, а три (03) НЯ – у суб'єктів після введення досліджуваного лікарського засобу-Т.  П'ять (05) НЯ були легкими, а чотири (04) НЯ мали помірний ступінь тяжкості. Всі суб'єкти перебували</p>				

	<p>під наглядом до вирішення НЯ.          Причинно-наслідковий зв'язок оцінювали як можливий для восьми (08) НЯ та як не пов'язаний для одного (01) НЯ.          Під час проведення дослідження не було смертей чи серйозних побічних явищ.          Однак під час проведення дослідження було зареєстровано п'ять (05) суттєвих НЯ. Пацієнтів виключали з дослідження за медичними показаннями. Суб'єкти отримували відповідне лікування та перебували під наглядом до вирішення НЯ. Причинно-наслідковий зв'язок оцінювали як можливий для чотирьох (04) НЯ та як не пов'язаний для одного (01) НЯ.</p>
22. Висновок (заключення)	<p><b>Дослідження, проведене в умовах натщесерце:</b>          При порівнянні з еталонним препаратом-R досліджуваний препарат-T відповідає критеріям біоеквівалентності стосовно швидкості та об'єму абсорбції препарату Фінголімод натщесерце відповідно до критеріїв, визначених у протоколі.          Дані цього дослідження довели, що досліджуваний та еталонний препарати добре переносились. Під час проведення дослідження сім (07) суб'єктів повідомляли про дев'ять (09) НЯ. Під час проведення дослідження не було смертей чи серйозних НЯ. Проте, протягом дослідження були зареєстровані п'ять (05) суттєвих НЯ. Клінічно значущих результатів при оцінці життєво важливих показників та лабораторних досліджень у суб'єктів дослідження не виявлені, за винятком суб'єкта №2039. У суб'єкта під час оцінки після дослідження спостерігалось відхилення лабораторних показників від норми. Небажане явище було зареєстровано з цієї ж причини, і суб'єкт залишався під медичним наглядом до вирішення НЯ.</p>

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)



(підпис)

Сатеш Раджендра Прасад  
(П. І. Б.)

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



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)	<b>ФІНМОД</b> Fingolimod капсули 0,5 мг
2. Заявник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	Так. Дослідження біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на реєстрацію генеричного лікарського засобу
5. Повна назва клінічного дослідження, кодовий номер випробування	<u><b>Дослідження, проведене після прийому їжі:</b></u> Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, у паралельних групах, дослідження біоеквівалентності введення одноразової пероральної дози препарату Фінмод (Фінголімод), капсули по 0,5 мг (призначали по 3 x 0,5 мг), виробництва компанії «Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія у порівнянні з препаратом ГіленіяТМ (Фінголімод), капсули 0,5 мг від компанії «Новартіс Фарма Штайн АГ Штайн» (Novartis Pharma Stein AG Stein), Швейцарія, у здорових дорослих суб'єктів після прийому їжі, яке складалося з одного періоду. Проект №: 211-14.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза – I (Дослідження біоеквівалентності)
7. Період клінічного випробування	<u><b>Дослідження, проведене після прийому їжі:</b></u> 02 червня 2014 р. – 08 жовтня 2014 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість суб'єктів	<u><b>Дослідження, проведене після прийому їжі:</b></u> Запланована: 80 Включені в дослідження: Група – I – 43, Група II – 43 Зареєстровані: Група – I – 42, Група II – 42 Приймали препарат: Група – I – 40, Група II – 40 Закінчили участь після прийому препарату/припинили прийом препарату: 04 Включено до аналізу:



	<p>76 щодо препарату Фінголімод 77 щодо фінголімоду фосфату (Серед яких, виключений суб'єкт 1024, також був включений до аналізу відповідно до протоколу) Включено до аналізу ФК та статистичного аналізу: 74</p>
10. Первинна та вторинна ціль клінічного випробування	<p><b><u>Дослідження, проведене після прийому їжі:</u></b> <b>Ефективність:</b> Порівняти біодоступність та описати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату спонсора у порівнянні з еталонним лікарським засобом у здорових дорослих суб'єктів натщесерце та оцінити біоеквівалентність. <b>Безпека:</b> Контролювати появу небажаних явищ та забезпечити безпеку суб'єктів дослідження</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p><b><u>Дослідження, проведене після прийому їжі:</u></b> Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, у паралельних групах, дослідження біоеквівалентності введення одноразової пероральної дози у здорових дорослих суб'єктів після прийому їжі, яке складалося з одного періоду.</p>
12. Основні критерії включення	<p><b><u>Дослідження, проведене після прийому їжі:</u></b> В дослідження були включені здорові, дорослі добровольці у віці від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> (включно), надали письмову інформовану згоду. Під час скринінгу суб'єкти не мали основних захворювань чи клінічно значущих відхилень показників від норми, анамнезу, результатів клінічного обстеження, лабораторних досліджень, даних ЕКГ з 12 відведеннями та рентгенографії грудної клітки (задньо-передня проекція), обстеження офтальмолога. До дослідження були включені добровольці, які відповідали всім критеріям включення, і жоден з них не відповідав критеріям виключення.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб введення, сила дії	<p><b><u>Дослідження, проведене після прийому їжі:</u></b> Після нічного голодування, яке тривало щонайменше 10 годин, суб'єктам подавали висококалорійний вегетаріанський сніданок з високим вмістом жиру, рекомендований USFDA, який вони повинні були їсти протягом 30 хвилин. одноразову пероральну дозу, що складається з трьох капсул по 0,5 мг Фінмоду (Фінголімод), виробництва компанії «Hetero Labs Ltd.», пацієнти приймали перорально через 30 хвилин після подачі сніданку, запиваючи 240 мл води при температурі навколишнього середовища в положенні сидячі.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, сила дії	<p><b><u>Дослідження, проведене після прийому їжі:</u></b> Після нічного голодування, яке тривало щонайменше 10 годин, суб'єктам подавали висококалорійний вегетаріанський сніданок з високим вмістом жиру, рекомендований USFDA, який вони повинні були їсти протягом 30 хвилин. одноразову пероральну дозу, що</p>



	складається з трьох капсул препарату Гіленія® (Фінголімод) по 0,5 мг, пацієнти приймали перорально через 30 хвилин після подачі сніданку, запиваючи 240 мл води при температурі навколишнього середовища в положенні сидячі.	
15. Супутня терапія	<b><u>Дослідження, проведене після прийому їжі:</u></b> Відповідно до протоколу, суб'єкти не повинні були приймати/застосовувати будь-які лікарські засоби (в тому числі рослинні препарати) у будь-який час протягом 14 днів до прийому препарату дослідження та під час дослідження (тобто після прийому препарату під час дослідження до отримання останнього фармакокінетичного зразка). Проте було кілька суб'єктів, які отримували супутню терапію після отримання останнього фармакокінетичного зразка/виключення з дослідження.	
16. Критерії оцінки ефективності	<b><u>Дослідження, проведене після прийому їжі:</u></b> Визначали такі фармакокінетичні параметри фінголімоду для порівняння біодоступності досліджуваного та еталонного лікарських засобів при пероральному застосуванні: $C_{max}$ , $T_{max}$ , $AUC_{0-96}$ .	
17. Критерії оцінки безпеки	<b><u>Дослідження, проведене після прийому їжі:</u></b> Безпеку оцінювали, починаючи від періоду скринінгу до кінця дослідження шляхом проведення клінічних обстежень, оцінки життєво важливих показників, електрокардіограми (ЕКГ) з 12 відведеннями, інтервалу QTc, рентгенографії грудної клітки (задньо-передня проєкція), отримання результатів клінічних лабораторних досліджень (наприклад, загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, аналізу сечі, серологічного тесту) та моніторингу стану здоров'я суб'єкта, симптомів та ознак побічних явищ.	
18. Статистичні методи	<b><u>Дослідження, проведене після прийому їжі:</u></b> Виконують дисперсійний аналіз, аналіз потужності та співвідношення для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ , $T_{max}$ та $AUC_{0-96}$ . За допомогою двох односторонніх критеріїв біоеквівалентності розраховують 90%-ві довірчі інтервали для різниці між середніми значеннями досліджуваного та еталонного препаратів. Виконують всі статистичні аналізи.	
19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<b><u>Дослідження, проведене після прийому їжі:</u></b> В дослідження було включено сімдесят чотири (74) дорослих суб'єктів.	
20. Результати ефективності	<b><u>Дослідження, проведене після прийому їжі:</u></b> <b>Описова статистика середніх значень для фінголімоду</b>	
	<b>Середнє значення ± СВ (нетрансформовані дані)</b>	
	<b>Параметри (од. вим.)</b>	<b>Еталонний препарат-R (N = 37)</b>
	<b>Досліджуваний препарат-T (N = 37)</b>	<b>Еталонний препарат-R (N = 37)</b>



$T_{max}$ (ГОД)*	28,000 (10,000 – 32,000)	30,000 (9,000 – 36,000)			
$C_{max}$ (НГ/МЛ)	1778,414 ± 342,6715	1718,772 ± 246,0914			
$AUC_{0-96}$ (НГ.ГОД/МЛ)	125156,094 ± 24970,9929	121074,337 ± 19867,2807			
<b>Результати відносної біодоступності для фінголімоду</b>					
<b>За виключенням суб'єктів № 1073 та 1075, у яких концентрація до прийому дози становила 5% <math>C_{max}</math></b>					
Параметри	Середнє геометричне методом найменших квадратів			90% Довірчий інтервал	Потужність (%)
	Досліджуваний препарат-Т (N = 37)	Еталонний препарат- R (N = 37)	Співвідношення (T/R)%		
$\ln C_{max}$	1744,336	1702,422	102,5	95,66 - 109,75	100,0
$\ln AUC_{0-96}$	122497,134	119534,720	102,5	95,08 - 110,45	99,9
<b>Результати відносної біодоступності для фінголімоду</b>					
<b>В тому числі суб'єкти № 1073 та 1075, у яких концентрація до прийому дози становила 5% <math>C_{max}</math></b>					
Параметри	Середнє геометричне методом найменших квадратів			90% Довірчий інтервал	Потужність (%)
	Досліджуваний препарат-Т (N = 38)	Еталонний препарат- R (N = 38)	Співвідношення (T/R) %		
$\ln C_{max}$	1769,495	1722,273	102,7	95,46 – 110,58	99,9
$\ln AUC_{0-96}$	124438,845	121263,398	102,6	94,64 – 111,27	99,8
<b>Описова статистика середніх значень для фінголімоду фосфату</b>					
Параметри (од. вим.)	Середнє значення ± СВ (нетрансформовані дані)				
	Досліджуваний препарат-Т (N = 37)	Еталонний препарат- R (N = 37)			
$T_{max}$ (ГОД)*	9,000 (7,000 – 13,017)	9,017 (7,000 – 16,000)			
$C_{max}$ (НГ/МЛ)	1520,590 ± 270,7302	1480,819 ± 259,7746			
$AUC_{0-96}$ (НГ.ГОД/МЛ)	55706,655 ± 9871,7360	54631,173 ± 9043,6659			



**Результати відносної біодоступності для  
фінголімоду фосфату  
За виключенням суб'єктів № 1073 та 1075, у яких  
концентрація до прийому дози становила 5% C<sub>max</sub>**

Параметри	Середнє геометричне методом найменших квадратів			90% Довірчий інтервал	Потужність (%)
	Досліджуваний препарат-Т (N = 37)	Еталонний препарат-Р (N = 37)	Співвідношення (Т/Р) %		
lnC <sub>max</sub>	1496,382	1459,253	102,5	95,63 - 109,96	100,0
lnAUC <sub>0-96</sub>	54827,631	53931,598	101,7	95,01 - 108,78	100,0

**Результати відносної біодоступності для  
фінголімоду фосфату  
В тому числі суб'єкти № 1073 та 1075, у яких  
концентрація до прийому дози становила 5% C<sub>max</sub>**

Параметри	Середнє геометричне методом найменших квадратів			90% Довірчий інтервал	Потужність (%)
	Досліджуваний препарат-Т (N = 38)	Еталонний препарат-Р (N = 38)	Співвідношення (Т/Р) %		
lnC <sub>max</sub>	1516,777	1473,741	102,9	95,64 – 110,75	99,9
lnAUC <sub>0-96</sub>	55830,661	54665,757	102,1	94,68 - 110,17	99,9

21. Результати безпеки

**Дослідження, проведене після прийому їжі:**  
 Під час проведення дослідження шість (06) суб'єктів повідомляли про шість (06) небажаних явищ (НЯ). Під час проведення дослідження було зареєстровано чотири (04) НЯ, а два (02) небажані явища спостерігались під час оцінки безпеки після закінчення дослідження.  
 Три (03) НЯ були зареєстровані у суб'єктів після введення еталонного лікарського засобу-Р, а три (03) НЯ – у суб'єктів після введення досліджуваного лікарського засобу-Т.  
 Три (03) НЯ були легкими, а три (03) НЯ мали помірний ступінь тяжкості. Всі суб'єкти перебували під наглядом до вирішення НЯ.  
 Причинно-наслідковий зв'язок оцінювали як можливий для трьох (03) НЯ та як малоймовірний для трьох (03) НЯ.  
 Під час проведення дослідження не було смертей чи серйозних побічних явищ.  
 Однак під час проведення дослідження було зареєстровано чотири (04) суттєвих НЯ. Пацієнтів



	<p>виключали з дослідження за медичними показаннями. Суб'єкти отримували відповідне лікування та перебували під наглядом до вирішення НЯ.</p> <p>Причинно-наслідковий зв'язок оцінювали як можливий для двох (02) НЯ та як не пов'язаний для двох (02) НЯ.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p><b>Дослідження, проведене після прийому їжі:</b></p> <p>При порівнянні з еталонним препаратом-Р досліджуваний препарат-Т відповідає критеріям біоеквівалентності стосовно швидкості та об'єму абсорбції препарату Фінголімод натщесерце відповідно до критеріїв, визначених у протоколі.</p> <p>Дані цього дослідження довели, що досліджуваний та еталонний препарати добре переносились. Під час проведення дослідження шість (06) суб'єктів повідомляли про шість (06) НЯ. Під час проведення дослідження не було смертей чи серйозних НЯ. Проте, протягом дослідження були зареєстровані чотири (04) суттєвих НЯ. Клінічно значущих результатів при оцінці життєво важливих показників, даних ЕКГ або лабораторних досліджень у суб'єктів дослідження не виявлені, за винятком суб'єктів №1023, 2038 и 1071. У суб'єктів № 1023 та 2038 під час оцінки після дослідження спостерігалось відхилення лабораторних показників від норми та у суб'єкта 1071 на ЕКГ спостерігалася синусова брадикардія протягом 14 годин після прийому дози препарату. Небажані явища були зареєстровані з цієї ж причини, і суб'єкти залишалися під медичним наглядом до вирішення НЯ.</p>

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)


  
(підпис)  
Саліен Раджендра Прасад  
 (П. І. Б.)

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