

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ФЕБЛОРІКА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 40 мг та 80 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	Ні. Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
2) вторинна фармакодинаміка	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
3) фармакологія безпеки	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
4) фармакодинамічні взаємодії	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
2) всмоктування	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
3) розподіл	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
4) метаболізм	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
5) виведення	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
7) інші фармакокінетичні дослідження	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
2) токсичність у разі повторних введень	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
3) генотоксичність: in vitro	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається

короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
додаткові дослідження	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
ембріотоксичність	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
пренатальна і постнатальна токсичність	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
6) місцева переносимість	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
імунотоксичність	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
дослідження механізмів дії	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
лікарська залежність	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
токсичність метаболітів	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
токсичність домішок	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
інше	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)



Форма звіту про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	ФЕБЛОРИКА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 80 мг (Фебуксостат, 80 мг)
2. Заявник	Манкайнд Фарма Лімітед, 208, Окхла Індастріал Естет Фейс - III, Нью Делі-110020, Індія
3. Виробник	Манкайнд Фарма Лімітед, Юніт-II Віледж Кішанпура, П.О. Джамнівала, Техсіл Паонта Сахіб, Дістрікт Сірмоур 173025, Хімачал Прадеш, Індія
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) Тип лікарського засобу, реєстрація якого проводилась або планувалась	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва звіту КВ, код КВ	Назва звіту про клінічне випробування: відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, два періоди, одноразова доза, два послідовних пероральних перехресних дослідження біоеквівалентності, ФЕБЛОРИКА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 80 мг (Фебуксостат, 80 мг), компанії Манкайнд Фарма Лімітед, Індія, порівняно із Улорік-80 (Фебуксостат), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 80 мг, дистрибутованих Такеда Фармасьютікалз Америка, США, на здорових дорослих людях натщесерце. Код випробування, версія та дата звіту: 915-19, версія 00 від 21.08.2019
6. Фаза КЕ	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення КВ	Клінічна фаза: від 17.09.2019 до 26.09.2019 Аналітична фаза: від 28.09.2019 до 11.10.2019
8. Країни, де проводилося КВ	Індія
9. Кількість досліджуваних	Кількість запланованих учасників -- 44 + 2 резервних учасники (E1 та E2)

	<p>Кількість досліджуваних учасників, що були включені до дослідження - 44 + 2 додаткових учасники (E1 та E2)</p> <p>Кількість досліджуваних учасників, що отримали дозування під час Періоду I – 44</p> <p>Кількість досліджуваних учасників, що отримали дозування під час Періоду II – 44</p> <p>Кількість досліджуваних учасників, що пройшли випробування – 43</p> <p>Кількість досліджуваних учасників, які передчасно завершили випробування — 0</p> <p>Кількість досліджуваних учасників, знятих з випробування - 1</p> <p>Кількість досліджуваних учасників, включених до аналізу у біоаналітичній лабораторії - 44</p> <p>Кількість досліджуваних учасників, включених до фармакокінетичного та статистичного аналізу - 43</p>
<p>10. Мета КВ та другорядні цілі</p>	<p>Первинна мета: Порівняти та оцінити швидкість та ступінь всмоктування та встановити біоеквівалентність одноразової пероральної дози препаратів ФЕБЛОРІКА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 80 мг (Фебуксостат, 80 мг), компанії Манкайнд Фарма Лімітед, Індія, та Улорік-80 (Фебуксостат), таблетки вкриті плівковою оболонкою, 80 мг, дистрибутованих Такеда Фармасьютікалз Америка, США, на здорових дорослих людях натщесерце у рандомізованому перехресному дослідженні.</p> <p>Вторинна мета: Оцінити безпеку та переносимість одноразової пероральної дози таблеток Фебуксостат 80 мг при застосуванні здоровими, дорослими людьми натщесерце.</p>
<p>11. Дизайн КВ</p>	<p>Відкрите збалансоване рандомізоване дослідження одноразової дози з двома курсами лікування, два послідовних перехресних дослідження біоеквівалентності з двома періодами у здорових, дорослих людей натщесерце.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p><u>До участі у дослідженні розглядалися добровольці, які відповідають усім наступним критеріям:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Здорові учасники віком від 18 до 45 років (обидва включно); ➤ Здатні та готові дати письмову форму інформованої згоди на участь у дослідженні та дотримуватися вимог дослідження; ➤ Учасники, здатні читати, писати та ефективно спілкуватися; ➤ Учасники з індексом маси тіла (ІМТ) у межах 18,50 - 30,00 кг/м² (обидва включно) та масою тіла не менше 50 кг для чоловіків, не менше 45 кг для жінок; ➤ Здорові учасники за оцінкою індивідуальної медичної історії, історії хвороби та загального клінічного обстеження; ➤ Учасники, які не мають важкого захворювання; ➤ Учасники дослідження, з нормальними або клінічно незначимими лабораторними показниками, визначеними

	<p>гематологічними, біохімічними дослідженнями та аналізом сечі, виконаними у межах 21 дня до початку першого дозування;</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Учасники дослідження, із нормальною ЕКГ у 12 відведеннях; ➤ Учасники з негативним тестом на антитіла вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) типу I/II або поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg) або антитіла до вірусу гепатиту С та сифілісу; ➤ Учасники, які мають негативний аналіз сечі на препарати, що викликають залежність від морфіну, барбітуратів, бензодіазепінів, амфетаміну, ТГК та кокаїну (проводити в день реєстрації протягом кожного періоду); ➤ Учасники, які мають негативний результат дихальної проби на алкоголь (проводити в день реєстрації протягом кожного періоду); ➤ Учасники, які не палять або є м'якими/помірними курцями, які курять не більше 10 сигарет на день. <p><u>Учасників досліджування виключали на підставі таких критеріїв:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Учасники не здатні зрозуміти інформовану згоду на участь; ➤ Досвід будь-якої серйозної хірургічної процедури за останні 3 місяці; ➤ Цукровий діабет, туберкульоз та системна гіпертензія у анамнезі; ➤ Обтяжений анамнез або наявні дані про серцеві, шлунково-кишкові, респіраторні, печінкові, ниркові, ендокринні, метаболічні, психіатричні, неврологічні, гематологічні захворювання, які оцінили як клінічно значимі; ➤ Будь-який інший клінічний стан, такий як діарея або блювота протягом 24 годин до дозування; ➤ Дисфазія в анамнезі; ➤ Випадок будь-якого захворювання, що є клінічно значимим на думку дослідника. ➤ Вживання алкоголю або позитивний результат дихальної проби на алкоголь під час реєстрації у кожен період дослідження; ➤ Наркотична залежність в анамнезі; ➤ Випадки гіперчутливості до випробуваного препарату або та пов'язаних препаратів, наприклад, сульфамідних препаратів, гепарину та допоміжних речовин, що входять до складу (якщо допоміжні речовини відомі); ➤ Алергія на овочі та/або харчові речовини в анамнезі та / або будь-які інші прояви, що свідчать про реакції гіперчутливості. ➤ Поточні або минулі випадки прийому лікарських засобів, які потенційно модифікують кінетику/динаміку досліджуваних
--	---

	<p>препаратів або будь-яких інших лікарських засобів, які оцінили як клінічно значимі;</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Уживання грейпфруту або його соку протягом 48 годин до реєстрації на період I дослідження та останнього ФК періоду відбору проб; ➤ Застосування будь-яких призначених препаратів протягом 14 днів до реєстрації на дослідження та протягом усього періоду дослідження, та/або препаратів без рецепту та рослинних ліків протягом 7 днів до реєстрації на дослідження та/або прийом будь-якого препарату* у минулому, що міг вплинути на кінетику або динаміку досліджуваних препаратів на думку дослідника; ➤ Клінічно значущі відхилення від норми лабораторних показників. ➤ Попередня участь у будь-якому клінічному дослідженні або здачі крові за останні 90 днів до дозування з будь-яких причин; ➤ Звичка або споживання кофеїну та/або ксантинових продуктів, сигарет та тютюнових виробів протягом 24 годин до реєстрації та неможливість утриматися від споживання під час перебування у стаціонарі; ➤ Труднощі з ковтанням таблеток; ➤ Спеціальна дієта з будь-якої причини, наприклад малосолева дієта, протягом чотирьох тижнів до початку дослідження та протягом участі у дослідженні; ➤ Застосування будь-якої ін'єкції речовин уповільненого всмоктування або імплантату будь-якого препарату протягом трьох місяців до початку дозування; ➤ Відома гіперчутливість або ідіосинкратична реакція на фебуксостат, його допоміжні речовини або подібні класи препаратів. <p><u>Усунення учасників з дослідження або оцінки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Учасник відкликає свою інформовану згоду; ➤ Розвиток непереносимої побічної реакції внаслідок участі у дослідженні, як виявив Головний дослідник та/або учасник. ➤ Випадки блювоти протягом періоду, що відповідає дворазовій T_{max} Фебуксостату (тобто, $2 \times 1,5$ години = 3 години) або значуща діарея, у будь-який період рішення про усунення прийматиметься на розсуд Головного дослідника; ➤ Будь-яка супутня хвороба, що вимагає прийому інших препаратів під час дослідження і яка може вплинути на ФК-профіль досліджуваного препарату; ➤ Виявлення того факту, що учасник почав дослідження з порушенням протоколу або недотримання суб'єктом протоколу дослідження.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Лікар-дослідник може припинити участь досліджуваного з будь-якої з поважних причин, які, на його думку, є доцільними з огляду на безпеку та благополуччя учасника; ➤ Стають доступними невідомі дані до початку дослідження та викликають занепокоєння щодо безпеки досліджуваного препарату, дослідження може становити потенційний ризик для будь-якого конкретного учасника; ➤ Якщо учасник не співпрацює з дослідниками та/або є недисциплінованим; ➤ Якщо учасник не звітує протягом другого періоду, він вважатиметься таким, що відмовився від дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Д: ФЕБЛОРІКА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 80 мг (Фебуксостат, 80 мг)</p> <p>Одноразова пероральна доза однієї таблетки 80 мг</p> <p><i>Примітка: Д приймали з 240 ± 2 мл води</i></p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Р: Улорік-80 (Фебуксостат), таблетки, вкриті плівковою оболонкою 80 мг</p> <p>Одноразова пероральна доза однієї таблетки 80 мг</p> <p><i>Примітка: Р приймали з 240 ± 2 мл води</i></p>
15. Супутня терапія	<p>Учасників дослідження відбирали на підставі утримання від будь-яких ліків, що відпускаються за рецептом, протягом 14 днів до реєстрації на дослідження, учасники було вказано не приймати ліки, що відпускаються за рецептом, протягом усього дослідження. Учасникам було вказано не приймати будь-які лікарські засоби, що відпускаються без рецепту, рослинні ліки протягом усього дослідження, учасників відбирали на підставі утримання від лікарських засобів, що відпускаються без рецепту та рослинних ліків за 7 днів до початку дослідження. Учасники дослідження не отримували супутньої терапії, крім учасника № 29.</p> <p>Учаснику давали таблетку Парацетамол, 500 мг двічі на день після прийому їжі. Ефект супутніх ліків не був охарактеризований, отже, супутні ліки не мали значного впливу на результат дослідження.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетичні параметри C_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, $AUC_{\% Extrap}$, T_{max}, $T_{1/2}$ та K_{el} були розраховані за допомогою програмного забезпечення Phoenix WinNonlin® версії 6.3 для Фебуксостату.</p> <p>Довірчий інтервал для довірчої ймовірності 0,90 геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів тестового препарату до референтного C_{max} та AUC_{0-t}, були у діапазоні</p>

	<p>прийнятних значень 80%-125% фебуксостату для встановлення біоеквівалентності.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Дослідження проводилось відповідно до керівних принципів МКГ НКП під керівництвом та наглядом Керівника клінічного дослідження.</p> <p>Перед початком дослідження були зважені передбачувані ризики. Права, безпека та благополуччя учасника дослідження вважались найважливішими питаннями, що переважали над інтересами науки та суспільства. Життєві показники добровольців, оцінка самопочуття та спостереження за медичним оглядом реєструвались через регулярні проміжки часу, як зазначено в протоколі, як частину моніторингу безпеки.</p> <p>Вся медична допомога та медичні рішення надавались від імені учасників під наглядом Керівника клінічного дослідження.</p> <p>Вимірювання основних показників стану організму (артеріальний тиск у положенні лежачи на спині, частота пульсації променевої артерії, пероральна температура* та самопочуття, частота дихання**) проводили та записували під час скринінгу, реєстрації кожного періоду та перед введенням досліджуваних препаратів (протягом – 02.000 до 00.000 годин). Життєві показники після дозування вимірювали через 02.000, 06.000, 11.000 годин після дозування (\pm 60 хвилин запланованого часу), перед завершенням у кожному періоді.</p> <p>* Вимірювання пероральної температури проводили під час скринінгу, реєстрації кожного періоду та завершення кожного періоду.</p> <p>** Частоту дихання записували лише під час скринінгу.</p> <p>Клінічне обстеження проводилось під час скринінгу, перед реєстрацією та перед завершенням кожного періоду.</p> <p>ЕКГ проводили під час скринінгу.</p> <p>Аналіз сечі на зловживання наркотиками та дихальної проби на алкоголь проводили перед реєстрацією кожного періоду.</p> <p>Клінічні лабораторні дослідження (гематологія, біохімія, сеча та серологія) проводились під час скринінгу.</p> <p>Клінічні лабораторні дослідження (гематологія та біохімія) проводились під час оцінки безпеки після дослідження.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Статистичний аналіз проводили за допомогою статистичного програмного забезпечення SAS® версії 9.3. Статистичний аналіз проводили на даних, отриманих від учасників, які завершили обидва терапевтичні періоди.</p> <p>Наступні зведені статистичні дані щодо первинних фармакокінетичних параметрів (C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf}) та вторинних фармакокінетичних параметрів ($AUC_{\% \text{ Extrap}}$, T_{max}, $T_{1/2}$ та K_{el}) були розраховані як для досліджуваного (Д), так і для</p>

	<p>референтного (Р) препаратів. Кількість учасників, середнє арифметичне, стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (CV%), мінімальне, максимальне, медіана та середнє геометричне значення. Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів проводили за допомогою SAS® Версії 9.3.</p> <p>Логарифмічно перетворені з використанням натурального логарифму (тобто логарифмічно перетвореними) значення фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} аналізували на наявність статистично значущої різниці між досліджуваним та референтним препаратами шляхом дисперсійного аналізу за допомогою узагальненої лінійної моделі дисперсійного аналізу із застосуванням програмного забезпечення SAS® з основними ефектами лікування, періодом, послідовністю та учасниками, згрупованими в послідовність фіксованого ефекту. Кожен дисперсійний аналіз включав обчислення середньоквадратичних значень, різницю між скоригованими середніми складами та стандартною похибкою, пов'язаною з різницею. Рівень значущості розглядався на рівні 5% протягом терапевтичного періоду та ефекту, тоді як ефект послідовності був на рівні 10% у дисперсійному аналізі.</p> <p>Інтра-індивідуальну мінливість рецептур досліджуваного та референтного препаратів обчислювали та повідомляли для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} для фебуксостату.</p> <p>Співвідношення геометричних середніх показників рецептур досліджуваного та референтного препаратів обчислювали та повідомляли у відсотках для логарифмічно перетворених первинних фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} для фебуксостату.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Демографічні характеристики 43 учасників, які брали участь у дослідженні, під час скринінгового обстеження, та були включені у фармакокінетичний аналіз, були такими:</p> <p>Демографічні характеристики [від мінімуму до максимуму]</p> <p>Вік (роки) - 19-44 роки</p> <p>Зріст (см) - 159,2-185 см</p> <p>Вага (кг) - 52,58-91,4 кг</p> <p>ІМТ (кг/м²) - 18,89-29,98 кг/м²</p>

<p>20. Результат и ефективності</p>	<p>Довірчий інтервал для довірчої ймовірності 0,90 геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів тестового препарату до референтного, фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} були у діапазоні прийнятних значень 80%-125% фебуксостату для встановлення біоеквівалентності, значення такі: 94.50-114.37% та 98.38-103.08%, відповідно.</p>
<p>21. Результат и безпеки</p>	<p>Всього в дослідження було включено 44 + два резервних (E1 та E2) здорових дорослих чоловіків, і 44 суб'єкти отримували дозування під час I та II періодів. Всього 43 учасники пройшли обидва періоди дослідження.</p> <p>Учасник №36, був виключений з дослідження через медичне явище до I періоду дозування. Отже, учасника №36 замінили резервним учасником E1, а учасника № визначили як E1 36.</p> <p>Суб'єкт №42, завершив дослідження до I періоду дозування. Отже, учасника №42 замінили резервним учасником E2, а учасника № визначили як E2 42.</p> <p>Оцінка безпеки проводилася під час скринінгу, під час дослідження та в кінці дослідження шляхом проведення клінічного обстеження, реєстрації життєво важливих показників та запитів про самопочуття, лабораторні дослідження та ЕКГ (лише на момент скринінгу).</p> <p>Під час проведення періоду дослідження I (стаціонарний) сталася I побічна реакція (лихоманка) (Учасник №29), яка відбулася після II періоду дозування. Малоімовірно, що побічна реакція була пов'язана з досліджуваним препаратом і була помірна за ступенем тяжкості.</p> <p>Під час оцінки безпеки лабораторних показників після дослідження (гематологія та біохімія) було встановлено, що випробувані показники знаходяться у допустимих межах і клінічно не є значущими для всіх учасників, крім учасників №1 і 37.</p> <p>Учасник №1 показав збільшення кількості лейкоцитів $14,8 \times 10^3$/мкл. Учасник №37 показав зниження кількості нейтрофілів на 23,9% та збільшення кількості лімфоцитів на 54%.</p> <p>Обидві побічні реакції після дослідження були легкими за ступенем тяжкості і, можливо, були пов'язані з досліджуваним препаратом.</p> <p>Усі побічні реакції були усунені після подальшого спостереження.</p> <p>Під час проведення дослідження не було зафіксовано серйозних побічних реакцій.</p> <p>Враховуючи спостережувані побічні реакції, обидва препарати добре переносились.</p>

<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Довірчий інтервал фебуксостату для довірчої ймовірності 0,90 знаходиться в межах біоеквівалентності 80-125% досліджуваного препарату до референтного для фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t}.</p> <p>На підставі вищезазначених результатів було зроблено висновок, що склад досліджуваного препарату, тобто ФЕБЛОРІКА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 80 мг (Фебуксостат, 80 мг), компанії Манкайнд Фарма Лімітед, Індія, є біоеквівалентними референтному препарату Улорік-80 (Фебуксостат), таблетки вкриті плівковою оболонкою, 80 мг, дистрибутованих Такеда Фармасьютікалз Америка, США.</p> <p>Досліджуваний та референтний продукти були безпечними та добре переносились при введенні одноразової дози 80 мг 43 здоровим дорослим людям натщесерце.</p>
---	--

Заявник (Власник реєстраційного посвідчення)

