

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Такні Лонг лікарська форма та дозування: капсули пролонгованої дії тверді по 0,5 мг або 1 мг, або 3 мг, або 5 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input type="checkbox"/> ні <input checked="" type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати Згідно вимог міжнародних керівництв та українського законодавства до даного типу лікарського засобу (генеричний) результати власних доклінічних досліджень не вимагаються та представлені відповідними даними опублікованої наукової літератури (загальнодоступна інформація).
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
2) вторинна фармакодинаміка	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3) фармакологія безпеки	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4) фармакодинамічні взаємодії	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
2) всмоктування	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3) розподіл	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4) метаболізм	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
5) виведення	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
7) інші фармакокінетичні дослідження	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства

2) токсичність у разі повторних введень	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3) генотоксичність: in vitro	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
додаткові дослідження	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
ембріотоксичність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
пренатальна і постнатальна токсичність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
6) місцева переносимість	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
7) додаткові дослідження токсичності:	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
антигенність (утворення антитіл)	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
імунотоксичність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
дослідження механізмів дії	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
лікарська залежність	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства

токсичність метаболітів	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
токсичність домішок	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
інше	не вимагається для генеричного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Згідно вимог міжнародних керівництв та українського законодавства до даного типу лікарського засобу (генеричний) результати власних доклінічних досліджень не вимагаються та представлені відповідними даними опублікованої наукової літератури (загальнодоступна інформація).
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <u>Бондар Н.М.</u> <u>Менеджер з регуляторних проектів ТОВ «Тева Україна»</u>
	 <u>Кухарська О.С.</u> <u>Керівник регуляторного відділу ТОВ «Тева Україна»</u>
<u>Дата:</u> 13 червня 2023 р.	

Звіт про клінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Такні Лонг лікарська форма та дозування: капсули пролонгованої дії тверді по 0,5 мг або 1 мг, або 3 мг, або 5 мг (назва в дослідженнях біоеквівалентності: Такролімус, капсули пролонгованої дії)
2. Заявник	ТОВ «Тева Україна»
3. Виробник	АТ Фармацевтичний завод Тева (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company)
4. Проведені дослідження:	X так <input type="checkbox"/> ні Якщо ні, чому Дослідження TVY-P7-885
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Однодозове, двостадійне перехресне порівняльне дослідження біодоступності препаратів Такролімусу, капсул пролонгованої дії, 5 мг в умовах прийому натще здоровими чоловіками та жінками. Код дослідження: TVY-P7-885
6. Фаза клінічного дослідження	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з 03 березня 2016 р. по 23 червня 2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	Конфіденційна інформація
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити і порівняти біодоступність, а отже оцінити біоеквівалентність двох різних препаратів такролімусу після прийому однократної пероральної дози в умовах натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, однодозове, перехресне дослідження з маскуванням даних для співробітників лабораторії, у двох періодах, у двох послідовностях, двох стадіях в умовах прийому натще здоровими чоловіками та жінками.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі, не курці, віком 18-60 років, індекс маси тіла $\geq 18,5$ та < 30 кг/м ² .
13. Досліджуваний лікарський	Назва: Такролімус, капсули пролонгованої дії, 5 мг. Лікарська форма/Шлях застосування: капсули пролонгованої дії /перорально натще.

засіб, спосіб застосування, сила дії	Дозування: 5 мг.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Назва: Адваграф® (такролімус), капсули пролонгованої дії, 5 мг. Лікарська форма/Шлях застосування: капсули пролонгованої дії, 5 мг/перорально натще. Дозування: 5 мг.
15. Супутня терапія	З метою уникнення потенційного впливу на результати вимірювання концентрацій препаратів, використовувалися обмеження згідно Протоколу дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Основними досліджуваними фармакокінетичними параметрами у цьому дослідженні були C_{max} , AUC_{0-T} та $AUC_{0-\infty}$. 90 % довірчі інтервали відношення геометричних середніх (Д/Р) для логарифмічно перетворених AUC_{0-T} та $AUC_{0-\infty}$ повинні були складати мінімум 90,00 % і не більше 111,11 %. 90 % довірчий інтервал відношення геометричних середніх (Д/Р) для логарифмічно перетвореного фармакокінетичного параметру C_{max} повинен був складати мінімум 80,00 % і не більше 125,00 %.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека оцінювалася шляхом вивчення побічних явищ, результатів стандартних лабораторних досліджень, основних показників життєдіяльності та фізикального обстеження.
18. Статистичні методи	Фармакокінетичні параметри аналізували з використанням ANOVA. Дані перетворювали до початку аналізу за допомогою логарифмічного перетворення.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<ul style="list-style-type: none"> • Стать: чоловіки та жінки • Вік: 18-60 років • Раса: європеїдна, негроїдна, азіатська, інші.
20. Результати ефективності	Основні фармакокінетичні параметри відповідають критеріям біоеквівалентності.
21. Результати безпеки	Під час дослідження не зареєстровано серйозних побічних явищ (ПЯ). Спостерігалось 68 побічних явищ у 33 учасників дослідження, всі ПЯ вважалися пов'язаними з лікарськими засобами, що брали участь у дослідженні. Всі ПЯ були слабкими або помірними, протягом проведення дослідження жодних тяжких побічних явищ не було відмічено і жоден суб'єкт не вийшов із дослідження із міркувань безпеки.
22. Висновок (заключення)	На підставі отриманих результатів, препарати Такролімус, капсули пролонгованої дії, 5 мг (поданий на реєстрацію в Україні від заявника ТОВ «Тева Україна» під торговою назвою Такні Лонг; лікарська форма та дозування: капсули пролонгованої дії тверді, по 5 мг) та Адваграф® (такролімус), капсули пролонгованої дії тверді, по 5 мг (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди) при застосуванні натщесерце є біоеквівалентними.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;"><i>Н. Бондар</i></p> <p style="text-align: center;">Бондар Н.М. Менеджер з регуляторних проєктів ТОВ «Тева Україна»</p> <hr/> <p style="text-align: center;"><i>О.С. Кухарська</i></p> <p style="text-align: center;">Кухарська О.С. Керівник регуляторного відділу ТОВ «Тева Україна»</p> <p style="text-align: center;">Дата: 13 червня 2023 р.</p>

Звіт про клінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Такні Лонг лікарська форма та дозування: капсули пролонгованої дії тверді по 0,5 мг або 1 мг, або 3 мг, або 5 мг (назва в дослідженнях біоеквівалентності: Такролімус, капсули пролонгованої дії)
2. Заявник	ТОВ «Тева Україна»
3. Виробник	АТ Фармацевтичний завод Тева (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні Якщо ні, чому Дослідження TVY-P8-763
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Однодозове, двостадійне перехресне порівняльне дослідження біодоступності препаратів Такролімусу, капсул пролонгованої дії, 5 мг в умовах прийому після їди здоровими чоловіками та жінками. Код дослідження: TVY-P8-763
6. Фаза клінічного дослідження	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з 17 березня 2016 р. по 06 липня 2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	Конфіденційна інформація.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити і порівняти біодоступність, а отже оцінити біоеквівалентність двох різних препаратів такролімусу після прийому однократної пероральної дози в умовах прийому після їди.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, однодозове, перехресне дослідження з маскуванням даних для співробітників лабораторії, у двох періодах, у двох послідовностях, двох стадіях в умовах прийому препаратів після їди здоровими чоловіками та жінками.

12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі, віком 18-60 років, індекс маси тіла $\geq 18,5$ та < 30 кг/м ² .
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва: Такролімус, капсули пролонгованої дії, 5 мг. Лікарська форма/Шлях застосування: капсули пролонгованої дії /перорально натще. Дозування: 5 мг.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Назва: Адваграф® (такролімус), капсули пролонгованої дії, 5 мг. Лікарська форма/Шлях застосування: капсули пролонгованої дії, 5 мг/перорально натще. Дозування: 5 мг.
15. Супутня терапія	З метою уникнення потенційного впливу на результати вимірювання концентрацій препаратів, використовувалися обмеження згідно Протоколу дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Основними досліджуваними фармакокінетичними параметрами у цьому дослідженні були C_{max} , AUC_{0-T} та $AUC_{0-\infty}$. 90 % довірчі інтервали відношення геометричних середніх (Д/Р) для логарифмічно перетворених AUC_{0-T} та $AUC_{0-\infty}$ повинні були складати мінімум 90,00 % і не більше 111,11 %. 90 % довірчий інтервал відношення геометричних середніх (Д/Р), для логарифмічно перетвореного фармакокінетичного параметру C_{max} повинен був складати мінімум 80,00 % і не більше 125,00 %.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека оцінювалася шляхом вивчення побічних явищ, результатів стандартних лабораторних досліджень, основних показників життєдіяльності та фізикального обстеження.
18. Статистичні методи	Фармакокінетичні параметри аналізували з використанням ANOVA. Дані перетворювали до початку аналізу за допомогою логарифмічного перетворення.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<ul style="list-style-type: none"> Стать: чоловіки та жінки Вік: 19-60 років Раса: європеїдна, негроїдна, азіатська, інші
20. Результати ефективності	Основні фармакокінетичні параметри відповідають критеріям біоеквівалентності.
21. Результати безпеки	Спостерігалось 35 побічних явищ у 20 учасників дослідження, всі ПЯ вважалися пов'язаними з лікарськими засобами, що брали участь у дослідженні. Протягом проведення дослідження жодних тяжких побічних явищ не було відмічено і жоден суб'єкт не вийшов із дослідження із міркувань безпеки.

22. Висновок (заключення)	На підставі отриманих результатів, препарати Такролімус, капсули пролонгованої дії, 5 мг (поданий на реєстрацію в Україні від заявника ТОВ «Тева Україна» під торговою назвою Такні Лонг; лікарська форма та дозування: капсули пролонгованої дії тверді, по 5 мг) та Адваграф® (такролімус), капсули пролонгованої дії тверді, по 5 мг (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди) при застосуванні після їди є біоеквівалентними.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<div style="text-align: center;">  _____ Бондар Н.М. Менеджер з регуляторних проєктів ТОВ «Тева Україна» </div> <div style="text-align: center;">  _____ Кухарська О.С. Керівник регуляторного відділу ТОВ «Тева Україна» </div> <p>Дата: 13 червня 2023 р.</p>

Звіт про клінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Такні Лонг лікарська форма та дозування: капсули пролонгованої дії тверді по 0,5 мг або 1 мг, або 3 мг, або 5 мг (назва в дослідженнях біоеквівалентності: Такролімус, капсули пролонгованої дії)
2. Заявник	ТОВ «Тева Україна»
3. Виробник	АТ Фармацевтичний завод Тева (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company)
4. Проведені дослідження: X так <input type="checkbox"/> ні Якщо ні, чому Дослідження 2016-4130	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Багатодозове порівняльне дослідження біодоступності двох препаратів Такролімусу, капсул пролонгованої дії, 5 мг в умовах прийому натще. Код дослідження: 2016-4130
6. Фаза клінічного дослідження	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з 31 серпня 2016 р. по 10 жовтня 2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	Конфіденційна інформація
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити порівняльну біодоступність таких препаратів: •Такролімус, капсули пролонгованої дії, 5 мг (АТ Фармацевтичний завод Тева, Угорщина) та •Адваграф®, капсули пролонгованої дії тверді, 5 мг (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди) у стаціонарному стані у здорових суб'єктів в умовах прийому натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, багатодозове, рандомізоване, перехресне з двома періодами, двома послідовностями, двома введеннями порівняльне дослідження біоеквівалентності. Дослідження проводили у 3 групах.

12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої статі, не курці, віком 18-45 років, з індексом маси тіла від 18,5 до 30 кг/м ² , які були оцінені, як здорові на основі медичного анамнезу, ЕКГ, лабораторних аналізів, фізикального огляду та вимірювання основних показників життєдіяльності організму.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва: Такролімус, капсули пролонгованої дії, 5 мг. Лікарська форма/Шлях застосування: капсули пролонгованої дії /перорально натще. Дозування: 5 мг.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Назва: Адваграф® (такролімус), капсули пролонгованої дії тверді, 5 мг. Лікарська форма/Шлях застосування: капсули пролонгованої дії тверді, 5 мг/перорально натще. Дозування: 5 мг.
15. Супутня терапія	З метою уникнення потенційного впливу на результати вимірювання концентрацій препаратів, використовувалися обмеження згідно Протоколу дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Основними досліджуваними фармакокінетичними параметрами у цьому дослідженні були $C_{max,ss}$, C_{trough} та AUC_{tau} . 90 % довірчий інтервал відношення геометричних середніх (Д/Р) для логарифмічно перетвореного AUC_{tau} повинен був складати мінімум 90,00 % і не більше 111,11 %. 90 % довірчий інтервал відношення геометричних середніх (Д/Р), для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів $C_{max,ss}$, C_{trough} повинен був складати мінімум 80,00 % і не більше 125,00 %.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека оцінювалася шляхом вивчення побічних явищ, результатів стандартних лабораторних досліджень, основних показників життєдіяльності та фізикального обстеження.
18. Статистичні методи	Фармакокінетичні параметри аналізували з використанням ANOVA. Дані перетворювали до початку аналізу за допомогою логарифмічного перетворення.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<ul style="list-style-type: none"> • Стать: чоловіки • Вік: 19-45 років • Раса: європеїдна, негроїдна, інші • ІМТ: від 18,9 кг/м² до 29,9 кг/м²
20. Результати ефективності	Основні фармакокінетичні параметри відповідають критеріям біоеквівалентності.
21. Результати безпеки	Під час дослідження не зареєстровано серйозних побічних явищ (ПЯ). Спостерігалось 97 побічних явищ у 44 учасників дослідження, з яких 75 ПЯ вважалися пов'язаними з лікарськими засобами, що брали участь у дослідженні. Не було зафіксовано значущих відхилень у клінічних лабораторних показниках, основних показників життєдіяльності організму або результатів фізикального

	огляду суб'єктів. Всі ПЯ були слабкими, протягом проведення дослідження жодних тяжких побічних явищ не було відмічено і жодне із ПЯ не мало значущого впливу на безпеку суб'єктів.
22. Висновок (заключення)	На підставі отриманих результатів, препарати Такролімус, капсули пролонгованої дії, 5 мг (поданий на реєстрацію в Україні від заявника ТОВ «Тева Україна» під торговою назвою Такні Лонг; лікарська форма та дозування: капсули пролонгованої дії тверді, по 5 мг) та Адваграф® (такролімус), капсули пролонгованої дії тверді, по 5 мг (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди) при застосуванні натщесерце є біоеквівалентними.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;"><i>Н. М. Бондар</i></p> <p style="text-align: center;"><u>Бондар Н.М.</u> <u>Менеджер з регуляторних проектів ТОВ «Тева Україна»</u></p>
	<p style="text-align: center;"><i>О. С. Кухарська</i></p> <p style="text-align: center;"><u>Кухарська О.С.</u> <u>Керівник регуляторного відділу ТОВ «Тева Україна»</u></p> <p><u>Дата:</u> 13 червня 2023 р.</p>