

## Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>ДЕФЕРАСІРОКС-ВІСТА</b> таблетки, вкриті плівковою оболонкою 90 мг, 180 мг, 360 мг по 10 таблеток в блістері, по 3 блістери у картонній коробці				
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія				
3. Виробник	Виробництво готової лікарської форми, первинна та вторинна упаковка, контроль серії: Сінтон Чилі Лтда., Чилі Контроль серії, випуск серії: Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
Власні клінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генериком із доведеною фармацевтичною еквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу засобу ЕКСІДЖАД <sup>®</sup> таблетки, вкриті плівковою оболонкою 90 мг, 180 мг, 360 мг, Novartis Pharma, AG, Швейцарія (згідно 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 Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460).					
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, подвійне, двоперіодне, двопослідовне, з використанням разової пероральної дози, перехресне дослідження біоеквівалентності таблеток, вкритих плівковою оболонкою Деферасірокс 360 мг компанії Сінтон Чилі Лтда., Чилі та Ексіджад <sup>®</sup> 360 мг таблетки з плівковим покриттям компанії Novartis Pharma GmbH у здорових дорослих добровольців в умовах голодування.				
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність				
7. Період проведення клінічного випробування	з 01.01.2018 по 12.01.2018				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				

9. Кількість досліджуваних	запланована: 36 фактична: 36 (у якому вилучені суб'єкти № 1019, 2022 та 1035 також були проаналізовані відповідно до вимог протоколу)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета дослідження полягала в оцінці біоеквівалентності діючої речовини деферасірокс таблеток, вкритих плівковою оболонкою Деферасірокс 360 мг (досліджуваний ЛЗ) та таблеток з плівковим покриттям Ексіджад® 360 мг компанії Novartis Pharma GmbH (референтний ЛЗ) у здорових добровольців в умовах голодування. Вивчити порівняльну безпеку і переносимість разової пероральної дози деферасіроксу 360 мг таблеток, вкритих плівковою оболонкою.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, подвійне, двоперіодне, двопослідовне, з використанням разової пероральної дози, перехресне дослідження біоеквівалентності
12. Основні критерії включення	Некурящі, здорові, дорослі добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 років (обидва включно), які мають індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 кг/м <sup>2</sup> , були в змозі зрозуміти та дотримуватися процедур дослідження, що мають клінічно прийнятне лабораторне значення для функціонального тесту печінки та функціонального тесту нирок під час скринінгу та після їх письмової поінформованої згоди були зареєстровані для дослідження. У них не було жодних серйозних захворювань або клінічно значущих аномальних результатів під час скринінгу, історії хвороби, клінічного огляду, лабораторних оцінок, запису електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях та рентгенографії грудної клітки (задньо-передня проекція). Жінки-добровольці, які були або хірургічно стерилізовані не менше ніж за 6 місяців до участі у дослідженні, або мали потенціал дітонародження, використовували відповідний та ефективний метод подвійного бар'єру контрацепції або внутрішньоматкову спіраль під час дослідження та мали негативний сироватковий тест на вагітність. Вивчення. Добровольці, які відповідали всім критеріям включення та виключення, були включені до дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Деферасірокс 360 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ексіджад® 360 мг таблетки з плівковим покриттям
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки	Для оцінки ефективності було зібрано загалом 19 зразків крові у

ефективності	кожний період у моменти часу, зазначені у протоколі. Стандартна некомпартментна модель Phoenix WinNonlin Version 6.4 (CertaraL.P.), що використовується для отримання фармакокінетичних параметрів деферасіроксу.				
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Його оцінювали за допомогою клінічного огляду, оцінки основних показників життєдіяльності, ЕКГ у 12 відведеннях, запису рентгенографії грудної клітки (задньо-передня проекція), клініко-лабораторних параметрів [наприклад, біохімія {включаючи тест функції печінки (сироваткова глутамат-піруваттранс)}]</p> <p>Сироваткова глутамат-оксалоацетаттрансаміназа (SGOT), білірубін) та нирковий функціональний тест (сечовина, креатинін), сироваткове залізо та сироватковий феритин}, гематологія, імунологія та аналіз сечі], сироватковий тест на вагітність для жінок), суб'єктивна симптоматика та моніторинг небажаних явищ (AE).</p>				
18. Статистичні методи	<p>Описові статистичні дані розраховуються та надаються для фармакокінетичних параметрів деферасіроксу. Дисперсійний аналіз (ANOVA), аналіз потужності та співвідношення для перетворених у ln фармакокінетичних параметрів C<sub>max</sub> та AUC<sub>0-t</sub> були розраховані та зареєстровані для деферазіроксу. Використовуючи двосторонні тести, були розраховані 90% довірчі інтервали для відношення геометричних середніх значень методу найменших квадратів між лікарськими формами та представлені для перетворених у ln фармакокінетичних параметрів C<sub>max</sub> та AUC<sub>0-t</sub> для деферасіроксу.</p> <p>Біоеквівалентність продукту-Т, що тестується, порівняно з еталонним продуктом-Р вважається зробленою, якщо 90% довірчий інтервал знаходиться в допустимому діапазоні, як визначено нижче для фармакокінетичних параметрів деферазіроксу, перетворених в ln.</p> <table border="1" data-bbox="624 1429 1283 1496"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Діапазон прийнятності 90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C<sub>max</sub> та AUC<sub>0-t</sub></td> <td>80,00-125,00%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Всі статистичні аналізи для деферасіроксу проводили з використанням PROC GLM SAS® Версії 9.3 (SAS Institute Inc., США).</p>	Параметри	Діапазон прийнятності 90% CI	C <sub>max</sub> та AUC <sub>0-t</sub>	80,00-125,00%
Параметри	Діапазон прийнятності 90% CI				
C <sub>max</sub> та AUC <sub>0-t</sub>	80,00-125,00%				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Некурящі, здорові, дорослі добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 років (обидва включно)				
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні параметри деферасіроксу для продукту-Т, що тестується, і еталонного продукту-Р наведені в наступній таблиці:</p> <p>Описова статистика лікарських засобів для деферазіроксу (N = 33)</p>				

Пааметри (одиниці)	Середнє значення $\pm$ SD (неперетворені дані)	
	Test Product-T	Reference Product-R
C <sub>max</sub> (ng /mL)	16.345 $\pm$ 4.0798	17.928 $\pm$ 4.8781
AUC <sub>0-t</sub> (ng.h /mL)	161.981 $\pm$ 47.1797	165.094 $\pm$ 45.9556
T <sub>max</sub> (h)*	3.500 (0.500 - 5.000)	3.500 (1.000 - 6.000)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng.h /mL)	166.679 $\pm$ 46.3287	172.352 $\pm$ 45.2249
λ <sub>z</sub> (1/h)	0.068 $\pm$ 0.0172	0.066 $\pm$ 0.0221
t <sub>1/2</sub> (hr)	10.741 $\pm$ 2.3302	11.552 $\pm$ 3.2278
AUC_%Extrap_obs (%)	3.197 $\pm$ 3.5951	4.424 $\pm$ 5.4909

\*Tmax is represented in median (min-max) value.

Аналізи відносної біодоступності (тобто середнє геометричне за методом найменших квадратів, співвідношення і 90% довірчий інтервал) продукту-Т, що тестується, порівняно з еталонним продуктом-Р для деферазироксу наведені в наступній таблиці:

Параметри	Геометричні засоби найменших квадратів		Співвідношення (T / R)%	90% довірчий інтервал
	Test Product -	Reference Product-R		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	15.819	17.231	91.8	85.09 - 99.05
AUC <sub>0-t</sub> (ng.hr/mL)	155.484	159.302	97.6	92.51 - 102.98

## 21. Результати безпеки

Два (02) суб'єкти повідомили про двох (02) небажані явища (НЯ) під час проведення дослідження. Про це повідомлялося у II періоді дослідження. Повідомлялося про одне (01) НЯ у суб'єкта після введення Тестового Продукту-Т та один (01) НЯ був зареєстрований у суб'єкта після введення еталонного продукту-Р.

Обидва НЯ були легкими за своєю природою, і суб'єкти спостерігалися до вирішення їхнього НЯ. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку була визнана незв'язаною для одного (01) НЯ та пов'язаною для одного (01) НЯ.

Під час проведення дослідження повідомлялося про випадки смерті від вузлів чи інші серйозні небажані явища (СНЯ). Проте із загальної кількості зареєстрованих двох (02) НЯ одне (01) НЯ було значним. Суб'єкт був виключений із дослідження за медичними показаннями. Його лікували відповідним чином та спостерігали до дозволу його НЯ. Оцінку причинно-наслідкового зв'язку було визнано непов'язаною з НЯ.

## 22. Висновок (заклучення)

Тестовий продукт-Т порівняно з еталонним продуктом-Р відповідає критеріям біоеквівалентності щодо C<sub>max</sub> та AUC<sub>0-t</sub> для деферасироксу в умовах голодування відповідно до критеріїв, встановлених у протоколі.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Співак В.В.

## Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>ДЕФЕРАСІРОКС-ВІСТА</b> таблетки, вкриті плівковою оболонкою 90 мг, 180 мг, 360 мг по 10 таблеток в блістері, по 3 блістери у картонній коробці				
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія				
3. Виробник	Виробництво готової лікарської форми, первинна та вторинна упаковка, контроль серії: Сінтон Чилі Лтда., Чилі Контроль серії, випуск серії: Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія				
4. Проведені дослідження:	✓	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
Власні клінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генериком із доведеною фармацевтичною еквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу засобу ЕКСІДЖАД <sup>®</sup> таблетки, вкриті плівковою оболонкою 90 мг, 180 мг, 360 мг, Novartis Pharma, AG, Швейцарія (згідно 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 Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460).					
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, подвійне, двоперіодне, двопослідовне, з використанням разової пероральної дози, перехресне дослідження біоеквівалентності подрібнених таблеток, вкритих плівковою оболонкою Деферасірокс 360 мг компанії Сінтон Чилі Лтда., Чилі та ЕХІАД <sup>®</sup> 360 мг подрібнені таблетки з плівковим покриттям компанії Novartis Pharma GmbH у здорових дорослих чоловіків в умовах голодування.				
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність				
7. Період проведення клінічного випробування	з 16.02.2018 по 27.02.2018				

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 36 фактична: 36 (у якому вилучені суб'єкти № 1019, 2022 та 1035 також були проаналізовані відповідно до вимог протоколу)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета дослідження полягала в оцінці біоеквівалентності діючої речовини деферасірокс таблеток, вкритих плівковою оболонкою Деферасірокс 360 мг (досліджуваний ЛЗ) та таблеток з плівковим покриттям Ексіджад <sup>®</sup> 360 мг компанії Novartis Pharma GmbH (референтний ЛЗ) у здорових добровольців в умовах голодування. Вивчити порівняльну безпеку і переносимість разової пероральної дози деферасіроксу 360 мг таблеток, вкритих плівковою оболонкою.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, подвійне, двоперіодне, двопослідовне, з використанням разової пероральної дози, перехресне дослідження біоеквівалентності
12. Основні критерії включення	Некурящі, здорові, дорослі добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 років (обидва включно), які мають індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 кг/м <sup>2</sup> , були в змозі зрозуміти та дотримуватися процедур дослідження, що мають клінічно прийнятне лабораторне значення для функціонального тесту печінки та функціонального тесту нирок під час скринінгу та після їх письмової поінформованої згоди були зареєстровані для дослідження. У них не було жодних серйозних захворювань або клінічно значущих аномальних результатів під час скринінгу, історії хвороби, клінічного огляду, лабораторних оцінок, запису електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях та рентгенографії грудної клітки (задньо-передня проекція). Жінки-добровольці, які були або хірургічно стерилізовані не менше ніж за 6 місяців до участі у дослідженні, або мали потенціал дітонародження, використовували відповідний та ефективний метод подвійного бар'єру контрацепції або внутрішньоматкову спіраль під час дослідження та мали негативний сироватковий тест на вагітність. Вивчення. Добровольці, які відповідали всім критеріям включення та виключення, були включені до дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Деферасірокс 360 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ексіджад <sup>®</sup> 360 мг таблетки з плівковим покриттям

15. Супутня терапія	-				
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки ефективності було зібрано загалом 19 зразків крові у кожний період у моменти часу, зазначені у протоколі. Стандартна некомпартментна модель Phoenix WinNonlin Version 6.4 (CertaraL.P.), що використовується для отримання фармакокінетичних параметрів деферасіроксу.				
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Його оцінювали за допомогою клінічного огляду, оцінки основних показників життєдіяльності, ЕКГ у 12 відведеннях, запису рентгенографії грудної клітки (задньо-передня проекція), клініко-лабораторних параметрів [наприклад, біохімія {включаючи тест функції печінки (сироваткова глутамат-піруваттранс)}]</p> <p>Сироваткова глутамат-оксалоацетаттрансaminaза (SGOT), білірубін) та нирковий функціональний тест (сечовина, креатинін), сироваткове залізо та сироватковий феритин}, гематологія, імунологія та аналіз сечі], сироватковий тест на вагітність для жінок), суб'єктивна симптоматика та моніторинг небажаних явищ (AE).</p>				
18. Статистичні методи	<p>Описові статистичні дані розраховуються та надаються для фармакокінетичних параметрів деферасіроксу. Дисперсійний аналіз (ANOVA), аналіз потужності та співвідношення для перетворених у ln фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> були розраховані та зареєстровані для деферасіроксу. Використовуючи двосторонні тести, були розраховані 90% довірчі інтервали для відношення геометричних середніх значень методу найменших квадратів між лікарськими формами та представлені для перетворених у ln фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> для деферасіроксу.</p> <p>Біоеквівалентність продукту-Т, що тестується, порівняно з еталонним продуктом-Р вважається зробленою, якщо 90% довірчий інтервал знаходиться в допустимому діапазоні, як визначено нижче для фармакокінетичних параметрів деферасіроксу, перетворених в ln.</p> <table border="1" data-bbox="624 1559 1286 1621"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Діапазон прийнятності 90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math></td> <td>80,00-125,00%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Всі статистичні аналізи для деферасіроксу проводили з використанням PROC GLM SAS® Версії 9.3 (SAS Institute Inc., США).</p>	Параметри	Діапазон прийнятності 90% CI	$C_{max}$ та $AUC_{0-t}$	80,00-125,00%
Параметри	Діапазон прийнятності 90% CI				
$C_{max}$ та $AUC_{0-t}$	80,00-125,00%				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Некурящі, здорові, дорослі добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 років (обидва включно)				
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні параметри деферасіроксу для продукту-Т, що тестується, і еталонного продукту-Р наведені в наступній таблиці:				

Описова статистика лікарських засобів для деферазироксу  
(N = 32)

Параметри (одиниці)	Середнє значення ± SD (неперетворені дані)	
	Test Product-T	Reference Product-R
C <sub>max</sub> (ng /mL)	15.249 ± 4.6553	16.479 ± 5.0793
AUC <sub>0-t</sub> (ng.h /mL)	132.675±55.2005	139.189 ± 64.2735
T <sub>max</sub> (h)*	4.000 (2.000 - 4.517)	3.750 (2.000 - 6.000)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng.h /mL)	137.799±56.0147	144.896 ± 68.9153
λ <sub>z</sub> (1/h)	0.067 ± 0.0171	0.069 ± 0.0256
t <sub>1/2</sub> (hr)	11.006 ± 2.9290	11.470 ± 4.5636
AUC %Extrap obs (%)	4.122 ± 4.4335	3.636 ± 2.8038

\*Tmax is represented in median (min-max) value.

Аналізи відносної біодоступності (тобто середнє геометричне за методом найменших квадратів, співвідношення і 90% довірчий інтервал) продукту-Т, що тестується, порівняно з еталонним продуктом-Р для деферазироксу наведені в наступній таблиці:

Параметри	Геометричні засоби найменших квадратів		Співвідношення (T / R)%	90% довірчий інтервал
	Test Product-T	Reference Product-R		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	14.589	15.768	92.5	84.84 - 100.91
AUC <sub>0-t</sub> (ng.hr/mL)	122.761	127.327	96.4	88.87 - 104.59

21. Результати безпеки

Два (02) суб'єкти повідомили про двох (02) небажані явища (НЯ) під час проведення дослідження. Про це повідомлялося у II періоді дослідження. Повідомлялося про одне (01) НЯ у суб'єкта після введення Тестового Продукту-Т та один (01) НЯ був зареєстрований у суб'єкта після введення еталонного продукту-Р.

Обидва НЯ були легкими за своєю природою, і суб'єкти спостерігалися до вирішення їхнього НЯ. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку була визнана незв'язаною для одного (01) НЯ та пов'язаною для одного (01) НЯ.

Під час проведення дослідження повідомлялося про випадки смерті від вузлів чи інші серйозні небажані явища (СНЯ). Проте із загальної кількості зареєстрованих двох (02) НЯ одне (01) НЯ було значним. Суб'єкт був виключений із дослідження за медичними показаннями. Його лікували відповідним чином та спостерігали до дозволу його НЯ. Оцінку причинно-наслідкового зв'язку було визнано непов'язаною з НЯ.

22. Висновок (заклучення)

Тестовий продукт-Т порівняно з еталонним продуктом-Р відповідає критеріям біоеквівалентності щодо C<sub>max</sub> та AUC<sub>0-t</sub> для деферазироксу в умовах голодування відповідно до критеріїв, встановлених у протоколі.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

