


ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Фінгелія, капсули тверді по 0,5 мг (фінголімод)
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 Фінголімод, тверді капсули, 0,5 мг, (АТ «Фармак», Україна: вторинне пакування, контроль якості, випуск серії з продукції in bulk фірми-виробника: Фарматен Інтернешнл СА, Греція (виробництво, контроль якості, первинне та вторинне пакування, випуск серії) або Фарматен СА, Греція (контроль якості, первинне та вторинне пакування, випуск серії)) є генеричним лікарським засобом до референтного препарату Гіленія®, тверді капсули, 0,5 мг, Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія. Відповідно до статті 10.1 Директиви 2001/83 ЄС (з внесеними поправками) та Наказу МОЗ України від 23.07.2015 р. №460 (діюча редакція) від заявника не вимагається проведення власних токсикологічних та фармакологічних випробувань, а надаються результати доклінічних досліджень референтного препарату, які викладені у відповідних розділах реєстраційного досьє
2. Фармакологія:	Доклінічні дослідження не проводились
1) первинна фармакодинаміка	Доклінічні дослідження не проводились
2) вторинна фармакодинаміка	Доклінічні дослідження не проводились
3) фармакологія безпеки	Доклінічні дослідження не проводились
4) фармакодинамічні взаємодії	Доклінічні дослідження не проводились
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Доклінічні дослідження не проводились
2) всмоктування	Доклінічні дослідження не проводились
3) розподіл	Доклінічні дослідження не проводились

4) метаболізм	Доклінічні дослідження не проводились
5) виведення	Доклінічні дослідження не проводились
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Доклінічні дослідження не проводились
7) інші фармакокінетичні дослідження	Доклінічні дослідження не проводились
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Доклінічні дослідження не проводились
2) токсичність у разі повторних введень	Доклінічні дослідження не проводились
3) генотоксичність: in vitro	Доклінічні дослідження не проводились
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	
4) канцерогенність:	Доклінічні дослідження не проводились
довгострокові дослідження	
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	
додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Доклінічні дослідження не проводились
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	Доклінічні дослідження не проводились
7) додаткові дослідження токсичності:	Доклінічні дослідження не проводились
антигенність (утворення антитіл)	
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Доклінічні дослідження не проводились

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (підпис)
 Зарипко А.В.

 (П. І. Б.)

ЗВІТ про клінічне випробування

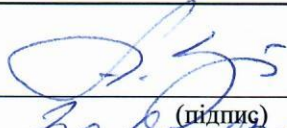
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Фінгелія, капсули тверді по 0,5 мг (Фінголімод)
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	Фарматен Інтернешнл СА, Греція (виробництво, контроль якості, первинне та вторинне пакування, випуск серії) або Фарматен СА, Греція (контроль якості, первинне та вторинне пакування, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, збалансоване з двома схемами лікування і одним періодом, з одноразовим прийомом лікарського засобу, в паралельних групах дослідження біоеквівалентності твердих капсул Фінголімод, 0,5 мг виробника Pharmathen S. A., Греція, та твердих капсул Gylenya [®] , (Fingolimod) 0,5 мг, виробника Novartis Europharm Limited, Великобританія, за участю здорових добровольців в умовах натщесерце. Код клінічного випробування: 17-VIN-0139
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 09.07.2017 по 13.08.2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 48 добровольців фактична: 48 добровольців
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити і порівняти відносну біодоступність і, як наслідок, біоеквівалентність лікарського засобу Фінголімод, тверді капсули, 0,5 мг виробника Pharmathen S. A., Греція, та твердих капсул Gylenya [®] , (Fingolimod) 0,5 мг, виробника Novartis Europharm Limited, Великобританія, у здорових добровольців в умовах натще. Моніторинг небажаних явищ і оцінка безпеки та переносимості для суб'єктів дослідження.
11. Дизайн клінічного	Одноцентрове, рандомізоване, збалансоване, з двома

випробування	схемами лікування і одним періодом, з одноразовим прийомом лікарського засобу, дослідження в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові добровольці, віком від 18 та до 45 років. 2. Добровольці з масою тіла в межах норми, згідно з індексом маси тіла (ІМТ) $\geq 18,5$ та ≤ 30 кг/м², включно, з масою тіла більшою, ніж 45 кг. 3. Суб'єкти з гарним здоров'ям, що визначається за історією хвороби, клінічним та лабораторними обстеженнями, які повинні знаходитись в межах клінічно придатних еталонних діапазонів. 4. Суб'єкти з оцінкою ЕКГ в 12 відведеннях в межах норми. 5. Суб'єкти, що мають клінічно прийнятний результат рентгенографії. 6. Суб'єкти, що мають негативний тест щодо виявлення наркотичних речовин в сечі (включаючи амфетаміни, барбітурати, бензодіазепіни, канабіноїди, кокаїн, опіати та фенциклідин). 7. Суб'єкти, що мають негативні результати тесту на вміст алкоголю в повітрі, що видихається. 8. Суб'єкти з QTc інтервалом ≤ 440 мсек для чоловіків та ≤ 450 мсек для жінок протягом скринінгу. 9. Суб'єкти, які будуть дотримуватись вимог протоколу, і надали письмову інформовану згоду на участь в дослідженні. 10. Суб'єкти, які не мали звички курити протягом останнього року. 11. Для чоловіків: <ul style="list-style-type: none"> • Суб'єкти, які будуть притримуватись визнаних методів контрацепції (подвійний бар'єрний метод) протягом тривалості всього дослідження, як буде зазначено дослідником(ами), такі як презерватив зі сперміцидом, презерватив з діафрагмою, або утримуватись від статевих стосунків та не бути донорами сперми протягом цього часу. 12. Суб'єкти, жіночої статі, які мають негативний тест на вагітність в сечі і β-hCG в крові під час скринінгу і в день застосування досліджуваного лікарського засобу. 13. Для суб'єктів жіночої статі: <ul style="list-style-type: none"> • Жінки, які здатні до народження дітей і використовують прийнятний метод контролю за народжуваністю протягом всього дослідження, як буде зазначено дослідником(ами): внутрішньоматкову спіраль (негормональний метод), використовувати подвійний бар'єрний метод, наприклад, презерватив+діафрагма, презерватив+сперміцид або піна, або утримуватись від статевих стосунків. <ul style="list-style-type: none"> • Тривалість менопаузи повинна бути більше 1 року • Хірургічно стерильні жінки (перев'язування маткових труб, двостороння оваріоектомія або гістеректомія)
13. Досліджуваний лікарський	Фінголімод [®] , тверді капсули, виробництва Pharmathen S. A., Греція

засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><i>Діючі речовини:</i> 1 капсула препарату містить: 0,5 мг фінголімоду;</p> <p>Капсули приймали всередину, після щонайменше 10 годин голодування під безпосереднім наглядом дослідника.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Референтний лікарський засіб Gylenya[®], (Fingolimod), тверді капсули, 0,5 мг, виробництва компанії «Novartis Europharm Limited, UK».</p> <p><i>Діючі речовини:</i> 1 капсула препарату містить: 0,5 мг фінголімоду;</p> <p>Капсули приймали всередину, після щонайменше 10 годин голодування під безпосереднім наглядом дослідника.</p>
15. Супутня терапія	<p>Пацієнтам, які брали участь в дослідженні, було заборонено отримувати будь-які лікарські засоби, що відпускаються за рецептом лікаря або безрецептурні лікарські засоби, а також вітаміни та засоби рослинного походження протягом 1 місяця до початку прийому препарату.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>На основі вимірювань фінголімоду в плазмі крові визначали наступні фармакокінетичні параметри.</p> <p><u>Первинні фармакокінетичні параметри:</u> C_{max}, $AUC_{0 \rightarrow 72h}$.</p> <p><u>Вторинні фармакокінетичні параметри:</u> $AUC_{0 \rightarrow Inf}$, T_{max}, $AUC_{\%Extrap_obs}$, $\lambda_{z\text{ та }t\ 1/2}$</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> - Частота НЯ / ПР і серйозних НЯ / ПР. - Частота випадків клінічно значущих змін лабораторних показників. - Частота випадків клінічно значущих змін даних об'єктивного огляду - Частота випадків клінічно значущих змін даних інструментального обстеження (ЕКГ, життєво важливі функції)
18. Статистичні методи	<p>ANOVA (дисперсійний аналіз), метод найменших квадратів для досліджуваного і референтного лікарських засобів, міжсуб'єктна варіабельність і потужність були обраховані для Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} та $AUC_{0 \rightarrow 72h}$. Для первинних фармакокінетичних параметрів були обраховані співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів для досліджуваного і референтного лікарських засобів і два односторонніх критерія для 90% довірчого інтервалу</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Групи були статистично невідрізняні за віком – від 18 до 42 років.</p> <p>Серед включених в клінічне дослідження було 48 чоловіків азійської раси. Для Фінголімоду не вимагається коригування дози препарату в залежності від етнічного походження.</p>

20. Результати ефективності	Резюме результатів біоеквівалентності	Параметр	Співвідношення геометричних середніх, %	Нижня межа	Верхня межа	CV, %
		AUC _{0-72h}	101.48	90.71	113.54	23.48
		C _{max}	100.97	91.01	112.03	21.69
<p>Співвідношення геометричних середніх основних фармакокінетичних параметрів для досліджуваного та референтного лікарських засобів фінголімоду: C_{max} – 91.01-112.03%, AUC₀₋₇₂ – 90.71-113.54% при їх пероральному застосуванні натще відповідають критерію біоеквівалентності для C_{max} та для AUC_{0-72h}: 80,00-125,00%.</p> <p>Середні значення додаткових констант фармакокінетики фінголімоду для лікарських засобів Фінголімод, 0,5 мг, тверді капсули (Виробник: Pharmathen S.A., Греція) та твердих капсул Gylenya[®], (Fingolimod) 0,5 мг, (Виробник: Novartis Europharm Limited, UK) також мають статистично співставні значення</p>						
21. Результати безпеки	<p>1. Препарат Фінголімод[®], 0,5 мг, тверді капсули (Виробник: Pharmathen S. A. Греція) добре переносився добровольцями.</p> <p>Виявлені побічні реакції, розцінені як несерйозні. Не було виявлено значних відмінностей за оцінкою переносимості в групах.</p> <p>2. В динаміці вираженості суб'єктивних скарг за більшістю оцінюваних показників не було значущих відмінностей між групами досліджуваних.</p>					
22. Висновок (заключення)	<p>Грунтуючись на результатах аналізу фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0→72h}, AUC_{0→inf}, λ_z, T_{max}, t_{1/2}, отриманих в дослідженні біоеквівалентності, та враховуючи порівняну переносимість досліджуваного лікарського засобу, можна зробити заключення, що лікарський засіб Фінголімод, 0,5 мг, тверді капсули (Виробник: Pharmathen S.A. Греція) є біоеквівалентним референтному лікарському засобу Gylenya[®], (Fingolimod), тверді капсули, 0,5 мг, (Виробник: Novartis Europharm Limited, UK)</p>					

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (підпис)

 (П. І. Б.)