

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. Найменування лікарського засобу (за наявності вказати реєстраційний номер)	<b>Дапаглін,</b> Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг
2. Заявник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед; Атланта Аркаде, Марол Чарч Род, Андхері (Іст), Мумбай – 400059, Індія
3. Виробник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед; Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101, Індія
4. Дослідження: √Так o Ні o якщо Ні – обґрунтуйте	Дослідження біоеквівалентності in-vivo натщесерце одноразової дози таблеток Дапагліфлозіна 10 мг (Macleods Pharmaceuticals Ltd., Індія) і таблеток FARXIGA® (дапагліфлозін) 10 мг (AstraZeneca Pharmaceuticals LP., США) у здорових дорослих людей.
1) вид лікарського засобу для якого реєстрація була запланована	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження	Повна назва клінічного випробування:  Дослідження біоеквівалентності in-vivo натщесерце одноразової дози таблеток Дапагліфлозіна 10 мг (Macleods Pharmaceuticals Ltd., Індія) і таблеток FARXIGA® (дапагліфлозін) 10 мг (AstraZeneca Pharmaceuticals LP., США) у здорових дорослих людей.  Кодований номер клінічного випробування: <b>BEQ -2015-DAPA-2016</b>

6. Фаза клінічного дослідження,	Біоеквівалентність
7. Період проведення клінічного дослідження	Тривалість клінічної фази: 13 жовтня 2017 – 10 листопада 2017 Тривалість біоаналітичної фази: 27 жовтня 2017 – 02 листопада 2017 Тривалість статистичної фази: 10 листопада 2017 – 11 листопада 2017
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	Індія
9. Кількість учасників дослідження	Заплановано: 36 (заплановано та зараховано) Фактично: 36
10. Мета і вторинні цілі клінічного дослідження	<b>Фармакокінетика:</b> Оцінка порівняльної пероральної біодоступності одноразової дози таблеток Дапагліфлозіна 10 мг (Macleods Pharmaceuticals Ltd., Індія) і таблеток FARXIGA® (дапагліфлозін) 10 мг (AstraZeneca Pharmaceuticals LP., США) у здорових дорослих людей.  <b>Безпека:</b> Для контролю безпеки і переносимості одноразової пероральної дози таблеток Дапагліфлозіна 10 мг при введенні здоровим, дорослим людям натщесерце.
11. Схема клінічного дослідження	Відкрите, збалансоване, сліпе, рандомізоване, з двома курсами лікування, з двома періодами, з двома послідовностями, з одноразовою дозою, перехресне дослідження біоеквівалентності за участю 36 здорових, дорослих людей натщесерце.
12. Основні критерії включення	Здорові люди у віці від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 кг / м <sup>2</sup> до 29,99 кг / м <sup>2</sup> (обидва включно) з масою тіла не менше 50 кг (для чоловіків) і з вагою тіла не менше понад 45 кг (для жінок) та відсутність значущих захворювань, без клінічно значущі лабораторних показників, з відсутністю клінічно значущої історії хвороби та з нормальним фізичним обстеження під час скринінгу, і які відповідають критеріям включення і виключення.
13. Препарат дослідження, спосіб введення, дозування	Випробуваний лікарський засіб: Дапагліфлозіна таблетки по 10 мг Спосіб прийому: Призначають перорально, запиваючи 240 мл 20% -го розчину глюкози у воді. Доза: 1 таблетка
14. Референтний препарат, дозування, спосіб введення	Референтний лікарський засіб: FARXIGA® (дапагліфлозін) 10 мг Спосіб прийому: Призначають перорально, запиваючи 240 мл 20% -го розчину глюкози у воді. Доза: 1 таблетка
15. Супутня терапія	Не визначено



16. Критерії оцінки ефективності	<b>Ефективність:</b> 90% довірчий інтервал для $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ дапагліфлозину лягли в основу висновку про біоеквівалентність дапагліфлозину в референтному (Р) та тестовому (Т) препаратах. Якщо 90% довірчий інтервал повністю включений в діапазон 80,00-125,00% для логарифмічно перетворених показників $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ , тоді продукти будуть заявлені як біоеквівалентні.																																			
17. Критерії обстеження для оцінки безпеки	<b>Безпека:</b> Для контролю безпеки і переносимості одноразової пероральної дози таблеток Дапагліфлозину 10 мг при введенні здоровим, дорослим людям натщесерце.																																			
18. Статистичні методи	Логарифмічно перетворені фармакокінетичні параметри ( $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ ) Дапагліфлозину аналізуються з використанням моделей ANOVA (модель дисперсійного аналізу). Було підраховано 90% довірчий інтервал для співвідношення обох препаратів, що складає в середньому (геометричним способом) для показників $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ . Співвідношення середньої $AUC_{0-t}$ до середньої $AUC_{0-\infty}$ для тестового та референтного препаратів виражаються у відсотках, Співвідношення $AUC_{0-t}$ до $AUC_{0-\infty}$ для кожного суб'єкта як для тестового, так і для референтного виражаються у відсотках, Співвідношення Т/Р для кожного учасника $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ , % біодоступності $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ проводиться з використанням SAS® версії 9.4.																																			
19. Демографічні показники досліджуваного населення (стать, вік,	Стать – чоловіки Вік - від 18 до 45 років Раса - індуци чоловічої статі																																			
20. результати ефективності	<p>Результати, отримані з трансформованими первинними параметрами ефективності, зведені нижче:</p> <p>Середнє геометричне, Співвідношення, Внутрішньо-суб'єктний С.В., Потужність і 90% довірчий інтервал для дапагліфлозину (N = 36 суб'єктів)</p> <table border="1" data-bbox="464 1323 1461 1803"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармокінетичні параметри</th> <th colspan="2">Середнє геометричне</th> <th rowspan="2">Співвідношення (Т/Р)</th> <th rowspan="2">Внутрішньо-суб'єктний С.В. (%)</th> <th rowspan="2">Потужність (%)</th> <th rowspan="2">90% довірчий інтервал (%)</th> </tr> <tr> <th>Тестове (Т)</th> <th>Референтне (Р)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td>140.101</td> <td>128.909</td> <td>108.68</td> <td>14.89</td> <td>99.99</td> <td>102.45-115,29</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (нг*год/мл)</td> <td>655.109</td> <td>648.091</td> <td>101.08</td> <td>6.05</td> <td>100.00</td> <td>98,68-103,55</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-\infty}</math> (нг*год/мл)</td> <td>672.859</td> <td>665.508</td> <td>101.10</td> <td>6.09</td> <td>100.00</td> <td>98,68-103,59</td> </tr> </tbody> </table>						Фармокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (Т/Р)	Внутрішньо-суб'єктний С.В. (%)	Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)	Тестове (Т)	Референтне (Р)	$C_{max}$ (нг/мл)	140.101	128.909	108.68	14.89	99.99	102.45-115,29	$AUC_{0-t}$ (нг*год/мл)	655.109	648.091	101.08	6.05	100.00	98,68-103,55	$AUC_{0-\infty}$ (нг*год/мл)	672.859	665.508	101.10	6.09	100.00	98,68-103,59
Фармокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (Т/Р)	Внутрішньо-суб'єктний С.В. (%)	Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)																														
	Тестове (Т)	Референтне (Р)																																		
$C_{max}$ (нг/мл)	140.101	128.909	108.68	14.89	99.99	102.45-115,29																														
$AUC_{0-t}$ (нг*год/мл)	655.109	648.091	101.08	6.05	100.00	98,68-103,55																														
$AUC_{0-\infty}$ (нг*год/мл)	672.859	665.508	101.10	6.09	100.00	98,68-103,59																														

21. Результати обстеження безпеки	Під час проведення дослідження не було виявлено жодної побічної події. Під час оцінки рівня глюкози в крові повідомлялося про побічні явища для одного суб'єкта (суб'єкт № 20). Під час оцінки безпеки після дослідження повідомлялося про побічні явища у п'яти суб'єктів (суб'єкти № 10,20,25,30 та 32).
22. Висновок (висновок)	90% довірчий інтервал для співвідношення (тестове/ референтне) $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ для дапагліфлозину знаходяться в допустимих межах біоеквівалентності 80,00-125,00%.  Таким чином, можна зробити висновок, що досліджуваний препарат Дапагліфлозин таблетки по 10 мг (Macleods Pharmaceuticals Limited, Індія) біоеквівалентний референтному лікарському засобу FARXIGA® (дапагліфлозін) таблетки по 10 мг (AstraZeneca Pharmaceuticals LP., США) у здорових дорослих людей в умовах натщесерце.

Заявник (Власник ДК)	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія Голова Представництва «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»  Пан Віджей Бадекар
----------------------	---







3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти про їх перевірку	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) поглинання	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3) розподіл	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
4) обмін речовин	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
5) виведення	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
4. Токсикологія:	
1) однодозова токсичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) токсичність у разі повторного прийому	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3) генотоксичність: in vitro	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
in vivo (включаючи додаткову токсикокінетичну оцінку)	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
4) канцерогенність:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
тривалі дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
короткотермінові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
або середньої тривалості досліджень	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»



додаткові дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
ембріотоксичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
пренатальна та постнатальна токсичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
дослідження, в яких препарат вводять потомству (не дозрілим тваринам) та / або оцінюють на довготривалі наслідки	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
б) локальна портативність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
7) додаткові дослідження токсичності:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
антигенність (утворення антитіл)	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
імунотоксичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
вивчення механізмів дії	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
наркотична залежність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
токсичність метаболіту	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
токсичність домішок	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
Додаткова інформація	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

5. Висновки доклінічного дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
Заявник (Власник ДК)	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія Голова Представництва «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»  _____ Пан Віджей Бадекар

