

Додаток 29
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 доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Реноплан-1000
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	
7) додаткові дослідження токсичності:	Для генеричного лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається

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)



[Handwritten signature]
(підпис)
[Handwritten name] Л. Ч.
(П. І. Б.)

1

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. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Реноплан-1000
2. Заявник	Манкайнд Фарма Лімітед
3. Виробник	Манкайнд Фарма Лімітед
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності з двома препаратами, у двох послідовностях та з двома періодами з одноразовою пероральною дозою Реноплан-1000, таблетки пролонгованої дії, по 1000 мг компанії Манкайнд Фарма Лтд., Індія з РАНЕКСА® (ранолазин таблетки пролонгованої дії), по 1000 мг компанії Гілеад Сайенсиз, Інк., Фостер-Сіті, Каліфорнія, США на здорових дорослих людях натщесерце. 0627-17
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення	05.04.2018–25.05.2019

клінічного випробування	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 80 Фактична: 73
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності генеричного ЛЗ.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності з двома препаратами, у двох послідовностях та з двома періодами з одноразовою пероральною дозою
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі добровольці віком від 18 до 45 років (обидва включно), з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 кг/м ² (обидва включно), які зрозуміли і дотримувалися процедур дослідження та надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Під час скринінгу, анамнезу, клінічного обстеження, лабораторних обстежень, ЕКГ у 12 відведеннях та рентгену грудної клітки (задньо-передній вигляд) вони не мали жодних значних захворювань або клінічно значущих виявлених відхилень.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Реноплан-1000, таблетки пролонгованої дії, по 1000 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	РАНЕКСА® (ранолазин таблетки пролонгованої дії) по 1000 мг
15. Супутня терапія	—
16. Критерії оцінки ефективності	Для фармакокінетичної оцінки було взято загалом 30 зразків крові за кожен період у контрольні моменти часу, зазначені в протоколі. Для визначення фармакокінетичних параметрів ранолазину була використана стандартна, некомпартментна модель Phoenix® WinNonlin® версії 6.4 (Certara L.P.).
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Її оцінювали за допомогою клінічного обстеження, оцінки життєво важливих функцій, електрокардіограми з 12 відведеннями (ЕКГ), рентгену грудної клітки (задньо-передній вигляд), оцінки клінічних лабораторних показників

	(наприклад, біохімії, гематології, імунології та аналізу сечі), суб'єктивної симптоматики та моніторингу побічних реакцій.				
18. Статистичні методи	Розрахували описову статистику та повідомили фармакокінетичні параметри ранолазину. Дисперсійний аналіз, аналіз потужності та співвідношення фармакокінетичних параметрів логарифмічно трансформованих C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ ранолазину обчислені та повідомлені. За допомогою двох односторонніх критеріїв біоеквівалентності розрахували 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних найменших квадратів між лікарськими формами та відзвітували для фармакокінетичних параметрів, логарифмічно трансформованих C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ ранолазину.				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Критерії	Вік (роки)	Зріст (см)	Вага (кг)	ІМТ (кг/м²)
	Середнє	31,3	166,14	58,948	21,333
	±Стандартне відхилення	6,15	5,541	6,6646	1,9298
20. Результати ефективності	Критерії (одиниці)	Середнє ±Стандартне відхилення (нетрансформовані дані)			
		Досліджуваний ЛЗ		Референтний ЛЗ	
	T_{max} (год) [#]	5,000 (1,500-14,000)		5,000 (1,500 – 28,000)	
	C_{max} (нг/мл)	1230,788±499,8661		1277,349±531,7810	
	AUC_{0-t} (нг.год/мл)	14684,544±8105,7848		15371,385±7933,2374	
	$AUC_{0-\infty}$ (нг.год/мл)	14905,942±8295,4755 [^]		15610,096±8084,9475	
	λ_z (л/год)	0,191±0,0578 [^]		0,196±0,0625	
	$t_{1/2}$ (год)	4,120±1,9817 [^]		3,954±1,5541	
	$AUC_{\%Extrap\ obs}$ (%)	1,177±1,4684 [^]		1,391±2,7117	
T_{lag} (год) [#]	0,000 (0,000 – 0,533)		0,000 (0,000 – 0,500)		
21. Результати безпеки	<p>Під час проведення дослідження сім (07) суб'єктів повідомляли про сім (07) побічних реакцій. Під час Періоду I було зареєстровано три (03) побічні реакції, у Період-II - дві (02), а під час оцінки безпеки після дослідження - дві (02).</p> <p>Три (03) побічні реакції були зареєстровані у суб'єктів після введення референтного лікарського засобу, а чотири (04)-у пацієнтів після введення досліджуваного лікарського засобу.</p> <p>Шість (06) побічних реакцій були низького ступеня тяжкості, а одна (01) - тяжка. Суб'єктів лікували належним чином, за ними спостерігали до вирішення побічних реакцій, за винятком суб'єктів №1011 та 1050. Вони, незважаючи на зусилля, не звітували у закладі для їх подальшого спостереження. Отже, вважалось, що з ними був втрачений контакт для подальшого спостереження.</p> <p>Оцінка причинно-наслідкових зв'язків була оцінена як можливо пов'язана з п'ятьма (05) побічними реакціями і як малоймовірно пов'язана з двома (02).</p> <p>Під час проведення дослідження не повідомлялося про випадки смертності. Однак із загальної кількості зареєстрованих семи (07) побічних реакцій, одна (01) реакція була серйозною, а чотири (04) інші - значними. Суб'єктів вилучали з дослідження за медичними показаннями. Їх лікували належним чином і стежили за ними до усунення побічних реакцій. Оцінка причинно-наслідкових зв'язків була оцінена як можливо пов'язана для чотирьох (04) побічних реакцій і як малоймовірна для однієї (01) реакції.</p>				

<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Досліджуваний лікарський засіб у порівнянні з референтним лікарським засобом відповідає критеріям біоеквівалентності щодо C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-∞} ранолазину натще, відповідно до критеріїв, встановлених у протоколі.</p> <p>Дані цього дослідження продемонстрували, що обидва лікарські засоби добре переносяться. Під час проведення дослідження сім (07) суб'єктів повідомляли про сім (07) побічних реакцій, з яких одна (01) - серйозна, а інші чотири (04) - значні. Під час проведення дослідження випадків смертності не було зафіксовано.</p> <p>Клінічно значущих результатів при оцінці життєво важливих показників, запису ЕКГ або лабораторних досліджень у жодного з суб'єктів не було, окрім суб'єктів № 1005, 1011, 1030, 1031, 1050 та 1078. У суб'єктів № 1005, 1030, 1031 та 1078 були зафіксовані відхилення в інтервалі QTc у заплановані моменти запису ЕКГ під час дослідження, а суб'єкти № 1011 та 1050 не повідомляли про їх повторну вибірку безпеки після дослідження. Отже, побічні реакції були зареєстровані для тих самих суб'єктів, і вважалось, що з ними був втрачений контакт для подальшого спостереження. Більше того, суб'єкт № 1037 не звертався до клінічного закладу для оцінки безпеки після дослідження навіть після неодноразових спостережень, тому вважалось, що з ним був втрачений контакт для подальшого спостереження.</p>
----------------------------------	--

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



(Handwritten signature)

(підпис)
Грищенко Л.У.

(П. І. Б.)

5

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. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Реноплан-1000
2. Заявник	Манкайнд Фарма Лімітед
3. Виробник	Манкайнд Фарма Лімітед
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності з двома препаратами, у двох послідовностях та з двома періодами з одноразовою пероральною дозою Реноплан-1000, таблетки пролонгованої дії, по 1000 мг компанії Манкайнд Фарма Лтд., Індія з РАНЕКСА® (ранолазин таблетки пролонгованої дії), по 1000 мг компанії Гілеад Сайєнсиз, Інк., Фостер-Сіті, Каліфорнія, США на здорових дорослих людях в умовах прийому лікарського засобу після їжі. 0628-17
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	16.02.2018–11.05.2019

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 36 Фактична: 36
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності генеричного ЛЗ.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності з двома препаратами, у двох послідовностях та з двома періодами з одноразовою пероральною дозою
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі добровольці віком від 18 до 45 років (обидва включно), з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 кг/м ² (обидва включно), які зрозуміли і дотримувалися процедур дослідження та надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Під час скринінгу, анамнезу, клінічного обстеження, лабораторних обстежень, ЕКГ у 12 відведеннях та рентгену грудної клітки (задньо-передній вигляд) вони не мали жодних значних захворювань або клінічно значущих виявлених відхилень.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Реноплан-1000, таблетки пролонгованої дії, по 1000 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	РАНЕКСА® (ранолазин таблетки пролонгованої дії) по 1000 мг
15. Супутня терапія	—
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки ефективності було взято загалом 27 зразків крові за кожен період у моменти часу, зазначені в протоколі. Для визначення фармакокінетичних параметрів ранолазину була використана стандартна, некомпартментна модель Phoenix® WinNonlin® версії 6.4 (Certara L.P.).
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Її оцінювали за допомогою клінічного обстеження, оцінки життєво важливих показників, електрокардіограми з 12 відведеннями (ЕКГ), рентгену грудної клітки (задньо-передній вигляд), оцінки клінічних лабораторних показників (наприклад, біохімії, гематології, імунології та аналізу сечі), суб'єктивної симптоматики та моніторингу побічних реакцій.

18. Статистичні методи	Розраховали описову статистику та повідомили фармакокінетичні параметри ранолазину. Дисперсійний аналіз, аналіз потужності та співвідношення фармакокінетичних параметрів логарифмічно трансформованих C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ ранолазину обчислені та повідомлені. За допомогою двох односторонніх критеріїв біоеквівалентності розраховали 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних найменших квадратів між лікарськими формами та повідомили для фармакокінетичних параметрів, логарифмічно трансформованих C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ ранолазину.				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Критерії	Вік (роки)	Зріст (см)	Вага (кг)	ІМТ (кг/м ²)
	Середнє	31,1	165,22	56,682	20,799
	±Стандартне відхилення	6,51	3,965	4,0838	1,8056
20. Результати ефективності	Критерії (одиниці)	Середнє ±Стандартне відхилення (нетрансформовані дані)			
		Досліджуваний ЛЗ		Референтний ЛЗ	
	T_{max} (год) [#]	5,500 (3,000-26,000)		8,000 (4,000 – 24,000)	
	C_{max} (нг/мл)	1341,291±537,5135		1472,196±646,9623	
	AUC_{0-t} (нг.год/мл)	18456,976±9861,2902		19616,615±10672,4751	
	$AUC_{0-\infty}$ (нг.год/мл)	19187,504±10689,2123		19829,520±10860,5569	
	λ_z (л/год)	0,182±0,0644 [^]		0,191±0,0389	
	$t_{1/2}$ (год)	4,393±2,0357 [^]		3,758±0,7006	
	$AUC_{\%Extrap_obs}$ (%)	2,438±3,2972 [^]		1,015±0,9165	
	T_{lag} (год) [#]	0,000 (0,000 – 2,000)		0,000 (0,000 – 2,000)	
21. Результати безпеки	Під час проведення дослідження два (02) суб'єкти повідомили про дві (02) значні побічні реакції. Про обидві побічні реакції повідомлялося протягом Періоду I дослідження. Було зареєстровано одну (01) побічну реакцію у суб'єктів після введення досліджуваного лікарського засобу та одну (01) побічну реакцію у суб'єктів після введення референтного лікарського засобу. Обидві побічні реакції були легкі за ступенем тяжкості. Обое суб'єктів знаходилися під спостереженням до вирішення побічних реакцій. Причинно-наслідковий зв'язок побічних реакцій був оцінений як не пов'язана реакція для однієї (01) та як малоймовірна для іншої (01). Під час проведення дослідження не повідомлялося про випадки смертності або інші тяжкі побічні реакції.				
22. Висновок (заключення)	Досліджуваний лікарський засіб порівняно з референтним лікарським засобом відповідає критеріям біоеквівалентності щодо C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ для ранолазину в умовах прийому ЛЗ після їжі відповідно до критеріїв, встановлених у протоколі. Дані цього дослідження продемонстрували, що обидва препарати добре переносяться. Під час проведення дослідження два (02) суб'єкти повідомили про дві (02) значні побічні реакції. Під час проведення дослідження не було зафіксовано випадків смертності або інших тяжких побічних реакцій. Не було виявлено клінічно значущих результатів при оцінці життєво важливих показників, запису ЕКГ або лабораторних досліджень у будь-якого суб'єкту дослідження.				

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)
Гришко П.Б.
(П. І. Б.)