

Annex 30  
to Procedure for Conducting Expert Evaluation of Materials  
Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State  
Registration (Re-Registration), as well as the Expert Evaluation  
of Materials about Introduction of Changes to the Registration  
Documents during the Validity Period of Registration Certificate  
(paragraph 4, section IV)


### Clinical Trial Report № 26

1. Name of the medicinal product (Registration certificate number, if any)	Ryeqo (Relugolix+Estradiol+Norethisterone acetate 40 mg/1 mg/0.5 mg film-coated tablet)
2. Applicant	Gedeon Richter Plc. Hungary
3. Manufacturer	<b>Gedeon Richter Plc., Hungary</b> (primary packaging, secondary packaging, quality control, batch release), <b>Pateon Inc., Canada</b> (in bulk product manufacturing, quality control)
4. Conducted studies:	X yes <input type="checkbox"/> no    if no, justify
1) type of the medicinal product, registration of which was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) (new active substance)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A Phase 2, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the efficacy and safety of TAK-385 10, 20, and 40 mg (p.o.) in the treatment of endometriosis. <b>(TAK-385/OCT-101)</b>
6. Phase of the clinical trial	Phase 2
7. Time frame of the clinical trial	From 10.03.2012. to 10.02.2014.
8. Countries where the clinical trial was conducted	101 Japan sites enrolled subjects in the Double-Blind Treatment Period.
9. Number of subjects	planned: 450 actual: 397
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	The objective of this study was to evaluate the safety (including the decrease in bone mineral density [BMD]) of extended 12-week therapy with TAK-385 (24 weeks from the date of first administration of the drug in the treatment period [VISIT 3] in TAK-385/CCT-101 study) in subjects who participated in TAK-385/CCT-101.
11. Clinical trial design	A Phase 2, multicenter, long-term (over 12 weeks) extension study.
12. Key inclusion criteria	Endometriosis
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Relugolix 10, 20 and 40 mg Tablets, oral
14. Comparator, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	Concomitant medication was any drug given in addition to the study drug. These were prescribed by a physician or obtained by the subject over the counter. At each study visit, subjects were asked whether they had taken any medication other than the study drug used from signing of informed consent through the end of the study (including vitamin supplements, over-the-counter medications, and herbal medicines).
16. Efficacy evaluation criteria	VAS score for pelvic pain during the treatment period;



	<p>VAS score for dyspareunia during the treatment period;  Pelvic pain;  M-B&amp;B score for pelvic pain during the treatment period;  B&amp;B score for pelvic pain during the treatment period;  Dyspareunia;  M-B&amp;B score for dyspareunia during the treatment period;  B&amp;B score for dyspareunia during the treatment period;  Use of pain killer during the treatment period;  Decrease in menstrual blood loss and achievement of the amenorrheic state;  QOL (EHP-30);</p>
17. Safety evaluation criteria	BMD, AEs, vital signs, weight, 12-lead ECG, clinical laboratory tests, and biochemical bone metabolism markers (serum NTx and BAP)
18. Statistical methods	The SAP including detailed procedures of statistical analysis is attached in CSR Appendix 16.1.9.
19. Demographic data of the study population (gender, age, race, etc.)	The mean age of all subjects who entered OCT-101 study ranged between 35.3 and 36.6 years, the mean height between 158.4 and 160.7 cm, and the mean weight between 51.5 and 56.1 kg in all the treatment groups. There seemed to be no clinically significant differences among the treatment groups.
20. Efficacy outcomes	<p>The changes from baseline in mean of VAS scores for pelvic pain at the end of treatment period were <math>-3.222 \pm 12.1616</math> mm in placebo, <math>-6.849 \pm 10.5616</math> mm in TAK-385 10-mg, <math>-9.032 \pm 11.8432</math> mm in TAK-385 20-mg, <math>-11.924 \pm 11.2609</math> mm in TAK-385 40-mg, and <math>-12.552 \pm 12.5609</math> mm in Leuprorelin groups, and were larger in higher dose levels of TAK-385 in a time-dependent manner throughout the treatment period for 24 weeks. Those for dysmenorrhea were also larger in higher dose levels of TAK-385 in a time-dependent manner throughout the treatment period. The changes and profiles of VAS score for pelvic pain and dysmenorrhea in TAK-385 40-mg group were similar to those in Leuprorelin group.</p> <p>The results of other endpoints related to VAS score (maximum value, proportion of days without pain, proportion of subjects without pain) for pelvic pain, dysmenorrhea and dyspareunia were comparable to those of the mean of VAS scores.</p>
21. Safety outcomes	<p>The incidence of TEAEs was 81% to 98% in all treatment groups. The major TEAEs such as hot flush and metrorrhagia were considered due to the pharmacological activity of TAK-385 or leuprorelin. No notable differences in incidence or timing of TEAEs were found in comparison with the Leuprorelin group. Two TEAEs were severe in intensity and all the others were mild to moderate. Seven serious TEAEs occurred. One case of liver function test abnormal in the TAK-385 20-mg group was considered related to the study drug, while the others were considered not related to the study drug. Recovery from this event occurred quickly after discontinuation of administration. With the exception of 3 moderate TEAEs in 2 subjects, all TEAEs related to liver function were mild. There was a continuous decrease of BMD during the whole period of administration. The percent change in BMD in the TAK-385 40-mg and Leuprorelin groups were comparable.</p> <p>After administration of TAK-385 for 12 weeks in the preceding TAK-385/CCT-101 study, no unexpected safety issues were found in an extended administration period of 12 weeks. Therefore, it was considered that there would be no clinically significant</p>

	concerns in the safety of TAK-385 up to 40 mg for the duration of up to 24 weeks.
22. Conclusion (summary)	In patients with endometriosis, the effects of TAK-385 on pelvic pain and dysmenorrhea after administration for 12 weeks in TAK-385/CCT-101 study were maintained for extended 12 weeks (24 weeks in total), and were approximately the same in the TAK-385 40-mg and Leuprorelin groups. The E2 value was suppressed throughout the study period. On the basis of the safety and efficacy findings in this study, 40 mg of TAK-385 is considered to be an effective and tolerable dose for treating endometriosis.

Applicant (Registration certificate Holder)	 Dr. Jakubovics István Head of Representative office «Richter Gedeon Nyrt» in Ukraine
------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



Annex 30  
to Procedure for Conducting Expert Evaluation of Materials  
Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State  
Registration (Re-Registration), as well as the Expert Evaluation  
of Materials about Introduction of Changes to the Registration  
Documents during the Validity Period of Registration Certificate  
(paragraph 4, section IV)

### Clinical Trial Report № 27

1. Name of the medicinal product (Registration certificate number, if any)	Ryeqo (Relugolix+Estradiol+Norethisterone acetate 40 mg/1 mg/0.5 mg film-coated tablet)
2. Applicant	Gedeon Richter Plc. Hungary
3. Manufacturer	<b>Gedeon Richter Plc., Hungary</b> (primary packaging, secondary packaging, quality control, batch release), <b>Pateon Inc., Canada</b> (in bulk product manufacturing, quality control)
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    if no, justify
1) type of the medicinal product, registration of which was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) (new active substance)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three-Way Crossover Study Evaluating the Relative Bioavailability and Effect of Food on TAK-385 Tablet Formulations in Healthy Subjects <b>(TAK-385-1010)</b>
6. Phase of the clinical trial	Phase 1
7. Time frame of the clinical trial	From 02.03.2015. to 11.06.2015.
8. Countries where the clinical trial was conducted	This study was conducted at a single center in the United States.
9. Number of subjects	planned: NA actual: 54
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	<p><u>Primary Objectives</u> were:</p> <p><input type="checkbox"/> To evaluate the bioavailability of TAK-385 following oral administration of a 120 mg T4 Formulation B tablet under fasted conditions, relative to a 120 mg dose (80 mg+40 mg) of the T2 Formulation tablet.</p> <p><input type="checkbox"/> To evaluate the bioavailability of TAK-385 following oral administration of a 120 mg T4 Formulation C tablet under fasted conditions, relative to a 120 mg dose (80 mg+40 mg) of the T2 Formulation tablet.</p> <p><input type="checkbox"/> To estimate the effect of food on the PK of a single oral dose of 120 mg of the T4 Formulation B tablet of TAK-385.</p> <p><input type="checkbox"/> To estimate the effect of food on the PK of a single oral dose of 120 mg of the T4 Formulation C tablet of TAK-385.</p>



	<p><u>Secondary Objective</u> was:</p> <p><input type="checkbox"/> To evaluate the safety and tolerability of a single oral dose of 120 mg of the T4 Formulation B and T4 Formulation C tablets of TAK-385.</p>
11. Clinical trial design	This was an open-label, randomized, 3-way crossover, single-dose study.
12. Key inclusion criteria	Healthy Subjects
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Relugolix 120-mg Tablets, oral (T2 and T4 formulation)
14. Comparator, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	Concomitant medications, including OTC medications, immunizations, vitamin supplements, and herbal preparations, were not allowed during the study. Occasional use of acetaminophen (paracetamol) $\leq 1$ g/day and other agents could be approved by the sponsor on a case-by-case basis. If a subject developed an illness that required a new medication, then the investigator was to consult with the sponsor to determine if study drug dosing must be stopped and the subject withdrawn from the study.
16. Efficacy evaluation criteria	Not applicable. Efficacy response was not measured in this clinical study of normal healthy subjects.
17. Safety evaluation criteria	Incidence of AEs, severity and type of AEs, and by changes from Baseline in the subjects' vital signs, weight, and clinical laboratory results.
18. Statistical methods	An analysis of variance (ANOVA) was performed on the ln-transformed PK parameters $AUC_{\infty}$ , $AUC_{120}$ , and $C_{max}$ . The model included regimen, period, and sequence as fixed effects and subject within sequence as a random effect. Individual plasma TAK-385 concentration-time data and actual sampling times were listed by treatment arm and regimen, subject number, study period, and study day and summarized descriptively by treatment arm and regimen, and nominal time for all subjects in the PK evaluable population which was the same as safety population in this study. Descriptive statistics including number (N), arithmetic mean, standard deviation (SD), CV%, geometric mean and CV%, minimum, maximum, and median were used to summarize the TAK-385 PK parameters. Mean and individual plasma concentration-time profiles of TAK-385 of the test and reference formulations under fasted conditions and the test formulations under fed conditions were plotted on linear and semi-log scales.
19. Demographic data of the study population (gender, age, race, etc.)	All subjects included in this study were healthy men, a majority of who were white (81%) and Hispanic or Latino (65%). The overall mean (SD) age of study subjects was 38.9 (10.8) years, with an age range from 19 to 55 years. The overall mean (SD) weight and BMI of subjects was 83.4 (12.7) kg and 27.2 (3.2) kg/m <sup>2</sup> , respectively. Demographic characteristics were similar between treatment arms.
20. Efficacy outcomes	Not applicable.
21. Safety outcomes	<p>Overall, single doses of TAK-385 T2 and T4 Formulations were well tolerated by study subjects.</p> <p><input type="checkbox"/> A majority of the AEs that occurred in the study were treatment-emergent. A total of 3 subjects (11%) in each treatment arm had at least 1 TEAE.</p>

	<p><input type="checkbox"/> A majority of AEs were mild in intensity, and there were no severe AEs during this study.</p> <p><input type="checkbox"/> All AEs except 1 were considered to be unrelated to study treatment. The TEAE of mild visual impairment in Subject 10035 (Regimens A and B) was considered to be related to TAK-385.</p> <p><input type="checkbox"/> No SAEs, deaths, or AEs leading to discontinuation occurred during the conduct of this study.</p> <p><input type="checkbox"/> Clinical laboratory values, vital signs, physical examinations, and ECGs were generally stable for subjects in both treatment arms throughout the course of the study.</p>
22. Conclusion (summary)	<p>The oral bioavailability of TAK-385 T4 Formulation B tablet was similar (mean AUC<sub>120</sub> and AUC<sub>∞</sub>: -6%) to that of T2 Formulation tablets under fasted conditions.</p> <p><input type="checkbox"/> The oral bioavailability of TAK-385 T4 Formulation C tablet was lower (mean AUC<sub>120</sub> and AUC<sub>∞</sub>: -22%) relative to the T2 Formulation tablets under fasted conditions.</p> <p><input type="checkbox"/> Co-administration with food (a high fat meal) decreased the bioavailability of TAK-385 T4 Formulations B and C tablets by approximately 20% and &lt;10% on average, respectively.</p>

Applicant (Registration certificate Holder)	 <p>Dr. Jakubovics István Head of Representative office «Richter Gedeon Nyrt» in Ukraine</p>
------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



Annex 30  
to Procedure for Conducting Expert Evaluation of Materials  
Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State  
Registration (Re-Registration), as well as the Expert Evaluation  
of Materials about Introduction of Changes to the Registration  
Documents during the Validity Period of Registration Certificate  
(paragraph 4, section IV)

### Clinical Trial Report № 28

1. Name of the medicinal product (Registration certificate number, if any)	Ryeqo (Relugolix+Estradiol+Norethisterone acetate 40 mg/1 mg/0.5 mg film-coated tablet)
2. Applicant	Gedeon Richter Plc. Hungary
3. Manufacturer	<b>Gedeon Richter Plc., Hungary</b> (primary packaging, secondary packaging, quality control, batch release), <b>Pateon Inc., Canada</b> (in bulk product manufacturing, quality control)
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    if no, justify
1) type of the medicinal product, registration of which was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) (new active substance)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral TAK-385 40 mg in the Treatment of Pain Symptoms Associated With Uterine Fibroids. <b>(TAK-385-3008)</b>
6. Phase of the clinical trial	Phase 3
7. Time frame of the clinical trial	From 26.03.2016. to 19.05.2017.
8. Countries where the clinical trial was conducted	Fifteen sites in Japan enrolled subjects in the treatment period.
9. Number of subjects	planned: 83 actual: 65
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	<u>Primary Objective</u> was:  To evaluate the efficacy of TAK-385 40 mg administered orally once daily for 12 weeks, compared with placebo in subjects having pain symptoms associated with uterine fibroids.  <u>Secondary Objective</u> was:  To evaluate the safety of TAK-385 40 mg administered orally once daily for 12 weeks, compared with placebo in subjects having pain symptoms associated with uterine fibroids.  <u>Additional Objective</u> was:  To evaluate the pharmacodynamic effect, which is blood concentrations of LH, FSH, E2, and progesterone.
11. Clinical trial design	This was a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study.



12. Key inclusion criteria	Pain symptoms associated with uterine fibroids
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Relugolix 40 mg Tablets, oral
14. Comparator, method of administration, strength	Placebo
15. Concomitant therapy	Concomitant medications were drugs given in addition to the study drug. These might be prescribed by a physician or obtained by the subject over the counter. Concomitant medication was not provided by Takeda. At each study visit, the subjects were asked whether they had taken any medication other than the study drug (used from the signing of the informed consent through VISIT 7 [or early termination]), and all medications including vitamin supplements, over-the-counter medications, and oral herbal preparations were recorded in the eCRF.
16. Efficacy evaluation criteria	NRS scores Myoma and Uterine Volumes Use of Analgesic Medications UFS-QOL Scores
17. Safety evaluation criteria	The safety variables included AEs, vital signs, weight, standard 12-lead ECG, clinical laboratory tests, and the status of menstruation recovery.
18. Statistical methods	A description of the planned statistical methods is presented in the protocol (CSR Appendix 16.1.1) and in the statistical analysis plan (SAP) (CSR Appendix 16.1.9.1).
19. Demographic data of the study population (gender, age, race, etc.)	The mean age was 40.5 years in the TAK-385 40 mg group and 42.6 years in the placebo group (hereafter in the same order), the mean height was 157.5 and 159.2 cm, and the mean weight was 57.55 and 57.47 kg. There were no clinically significant differences in these demographic characteristics between the treatment groups.
20. Efficacy outcomes	In the FAS, the proportion of subjects with a maximum NRS score of 1 or less during the 28 days before the final dose of study drug was higher in the TAK-385 40 mg group (57.6%) than in the placebo group (3.1%). The difference between the treatment groups was statistically significant (odds ratio, 42.071; 95% CI, 5.113 to 346.181; Fisher's exact test, $p < 0.0001$ ). The result of secondary analysis of the primary endpoint, using the PPS, demonstrated the robustness of the results of the primary endpoint. The proportion of subjects with a maximum NRS score of 0 during the 28 days before the final dose of study drug was higher in the TAK-385 40 mg group (48.5%) than in the placebo group (3.1%) (odds ratio, 29.176; 95% CI, 3.555 to 239.478), as was the proportion of subjects with a maximum NRS score of 1 or less (ie, the primary endpoint). The mean NRS score (mean $\pm$ SD) during the 28 days before the final dose of study drug was 0.50 $\pm$ 0.967 in the TAK-385 40 mg group and 0.99 $\pm$ 1.274 in the placebo group, and the change from Baseline in the TAK-385 40 mg group was larger than that in the placebo group (mean $\pm$ SD, -1.30 $\pm$ 1.017 and -0.36 $\pm$ 0.593, respectively). The inter-group difference in the mean NRS scores during the 28 days before the final dose of study drug was -0.49 (95% CI, -1.050 to 0.069). The percentage (mean $\pm$ SD) of days without pain symptoms (NRS=0) during the 28 days before the final dose of study drug was 76.73 $\pm$ 32.006% in the TAK-385 40 mg group and 64.78 $\pm$ 29.015% in the placebo group, and the change from Baseline in the TAK-385 40 mg group was larger



	<p>than that in the placebo group (mean±SD, 29.91±26.072% and 6.51±17.970%, respectively). The inter-group difference in the percentages of days without pain symptoms (NRS=0) during the 28 days before the final dose of study drug was 11.96% (95% CI, -3.201 to 27.112).</p>
21. Safety outcomes	<p>The overall incidence of TEAE was 87.9% (29/33 subjects) in the TAK-385 40 mg group and 56.3% (18/32) in the placebo group. The incidence was higher in the TAK-385 40 mg group than in the placebo group. Most TEAEs were mild or moderate. Severe TEAEs were reported in 1 subject in the TAK-385 40 mg group (insomnia, depression, and hot flush). The overall incidence of drug-related TEAE was 87.9% (29/33) in the TAK-385 40 mg group and 21.9% (7/32) in the placebo group. The incidence was higher in the TAK-385 40 mg group than in the placebo group. No serious TEAEs were reported in this study.</p>
22. Conclusion (summary)	<p>In this study, the efficacy and safety of TAK-385 40 mg orally administered once daily for 12 weeks were investigated in comparison with placebo in subjects having pain symptoms associated with uterine fibroids.</p> <p>The results of efficacy evaluations demonstrated significant treatment effects of TAK-385 40 mg on pain symptoms associated with uterine fibroids.</p> <p>TAK-385 40 mg was well-tolerated in subjects having pain symptoms associated with uterine fibroids for 12 weeks, and no new safety concerns were identified from this study.</p>

<p>Applicant (Registration certificate Holder)</p>	 <p>Dr. Jakubovics István Head of Representative office «Richter Gedeon Nyrt» in Ukraine</p>
--------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Annex 30  
to Procedure for Conducting Expert Evaluation of Materials  
Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State  
Registration (Re-Registration), as well as the Expert Evaluation  
of Materials about Introduction of Changes to the Registration  
Documents during the Validity Period of Registration Certificate  
(paragraph 4, section IV)

### Clinical Trial Report № 29

1. Name of the medicinal product (Registration certificate number, if any)	Ryeqo (Relugolix+Estradiol+Norethisterone acetate 40 mg/1 mg/0.5 mg film-coated tablet)
2. Applicant	Gedeon Richter Plc. Hungary
3. Manufacturer	<b>Gedeon Richter Plc., Hungary</b> (primary packaging, secondary packaging, quality control, batch release), <b>Pateon Inc., Canada</b> (in bulk product manufacturing, quality control)
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    if no, justify
1) type of the medicinal product, registration of which was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) (new active substance)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A Phase 2, Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Oral GnRH Antagonist TAK-385, Together With a Leuprorelin Observational Cohort, in Patients With Prostate Cancer. <b>(C27002)</b>
6. Phase of the clinical trial	Phase 2
7. Time frame of the clinical trial	From 26.03.2014. to 23.12.2015.
8. Countries where the clinical trial was conducted	23 sites in North America (4 in Canada and 19 in the US)
9. Number of subjects	planned: NA actual: 136
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	<u>Primary Objective</u> <input type="checkbox"/> To evaluate the efficacy of TAK 385 for achieving and maintaining testosterone suppression (<50 ng/dL)  <u>Secondary Objectives</u> <input type="checkbox"/> To evaluate the safety and tolerability of TAK-385. <input type="checkbox"/> To evaluate efficacy for PSA lowering. <input type="checkbox"/> To determine the time to achieve castrate levels of testosterone <50 ng/dL and <20 ng/dL. <input type="checkbox"/> To evaluate the population PK of TAK-385 in patients with prostate cancer. <input type="checkbox"/> To further evaluate other pharmacodynamic (PD) markers of TAK-385. <input type="checkbox"/> To evaluate quality of life (QoL) related to androgen deprivation and recovery from ADT using validated patient-reported outcome (PRO) instruments (25-item Prostate Cancer Module [P25] of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Aging Male Symptom [AMS] Scale, and EORTC Quality of Life Questionnaire [QLQ]-C30).



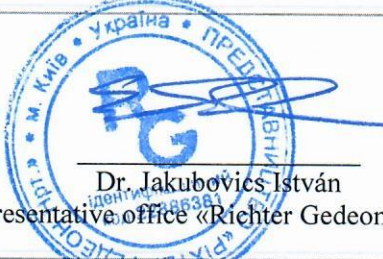
11. Clinical trial design	This was a 3-arm, randomized, open-label, parallel group study.
12. Key inclusion criteria	Prostate Cancer
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Relugolix 40 or 80 mg film-coated tablet, oral
14. Comparator, method of administration, strength	Leuporelin 22.5 mg injection
15. Concomitant therapy	Medications used by the patient and therapeutic procedures completed by the patient were recorded in the eCRF from the beginning of Screening until 30 days after the last dose of TAK-385 or 12 weeks plus 30 days after the last leuporelin injection.
16. Efficacy evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testosterone Assessment</li> <li>• PSA (prostate-specific antigen) Assessment</li> <li>• Prostate Gland Assessment</li> <li>• PK Measurements</li> <li>• PD Measurements</li> </ul>
17. Safety evaluation criteria	Adverse events (AEs) were assessed, and laboratory values, vital signs, physical examinations (including slit-lamp examination of the eye), and 12-lead electrocardiograms (ECGs) were obtained to evaluate the safety and tolerability of TAK-385.
18. Statistical methods	No formal statistical differences were sought or hypothesized either between the 2 TAK-385 dosing arms or between TAK-385 and leuporelin. The primary objective of this study was to demonstrate sustained castration (testosterone <50 ng/dL) in >90% of patients at 1 or both TAK-385 phase 2 dose levels beginning after 4 weeks of TAK-385 treatment and extending through Week 25, Day 1. The castration rate was estimated using 2-sided 95% confidence interval (CI). Regarding statistical decision rules, the study was to be deemed success if the lower bound of 2-sided 95% CI of at least 1 of the TAK-385 dose levels was >90%.
19. Demographic data of the study population (gender, age, race, etc.)	Demographics were similar between the treatment groups, with a majority of patients being white and with a mean age between approximately 68 and 72 years. Results from this study indicate that oral TAK-385 (80 mg QD or 120 mg QD) demonstrated rapid testosterone-lowering within the first week of treatment.
20. Efficacy outcomes	<p>TAK-385 (80 or 120 mg QD, preceded by a loading dose on Day 1) demonstrated rapid testosterone lowering effects similar to effects with most patients experiencing medical castration (testosterone &lt;50 ng/dl) by the end of 7 days treatment. The findings are consistent with the GnRH receptor antagonism mechanism of action, contrasted with the testosterone flare and relatively later onset of castration observed in the leuporelin observational arm and in other reported studies.</p> <p>□ Effective castration was achieved and maintained between the Week 5, Day 1 Visit and the Week 25, Day 1 Visit for each treatment group (80 mg QD TAK-385: 91%; 120 mg QD TAK-385: 91%; leuporelin: 96%) as well as through the Week 49, Day 1 Visit for each treatment group (80 mg QD TAK-385: 88%; 120 mg QD TAK-385: 83%; leuporelin: 92%).</p> <p>The summarized castration rates are not censored for patients who discontinued for reasons other than failed testosterone lowering, and thus underestimate the likely probability of achieving sustained castration.</p>



- The proportion of patients who achieved testosterone levels <20 ng/dl (0.69 nmol/L) at Week 25, Day 1 in the 80 and 120 mg QD TAK-385 groups (70% and 76%, respectively) was at least as large as the leuporelin group (75%).
- Although in this trial the 'success' criterion of a lower bound of the 95% CI for sustained castration at all time points from Week 5 onwards of 90% for either TAK-385 arm was not met, the estimate at 24 weeks of 95% for the combined TAK-385 arms in patients who completed 24 weeks of treatment suggests that TAK-385 is highly effective at achieving and maintaining castration. The results are also consistent with a companion study (C27003) in which the overall estimate for 120 mg daily administered for 24 weeks was 95% with a lower bound of the 95% CI of 87.1.
- The time course, intensity, and overall pattern of PSA response (waterfall plot, reduction in PSA by  $\geq 50\%$  or  $\geq 90\%$ , absolute values, and nadir) were similar between the TAK-385 groups. The leuporelin group had lower PSA values at Baseline and over the 48 weeks of treatment compared with the TAK-385 groups, but the percent change from baseline was similar to that for the TAK-385 groups. Consistent with the testosterone lowering kinetics, a lower percentage of leuporelin patients (17%) had at least a 50% reduction in PSA levels by Week 5, Day 1 compared with the 80 mg (75%) and 120 mg (83%) TAK-385 groups.
- In a small cohort of patients with 12-week follow-up data off study treatment, mean testosterone values were higher in the oral TAK-385 groups at the EOT, Follow-up, and EOS Visits than in patients receiving injectable long-acting (3-month) depot leuporelin.
- For all 3 treatment groups, AMS total scores had positive mean percent changes from baseline above 15% at each study visit, indicating worsening of symptoms.
- No obvious difference was noted between the TAK-385 treatment groups and leuporelin for global QoL EORTC QLQ-C30 scores. For several QLQ-C30 domains, the TAK-385 patients showed better scores compared with leuporelin patients in a post hoc analysis.
- Global QoL scores from the EORTC QLQ-C30 at Week 25, Day 1 were similar with mean changes from baseline of -6.4 points (80 mg QD TAK-385), -2.3 points (120 mg QD TAK-385), and -6.9 points (leuporelin). Multiple domains measured by EORTC QLQPR25, particularly the sexual activity domain and the hormonal treatment-related symptoms domain, were adversely affected by both treatments.
- In the small subset of patients with 12-week recovery data following discontinuation of 48 weeks of treatment, consistent with testosterone recovery data, QoL such as AMS and sexual activity scores from the EORTC QLQ-PR25 appeared to improve more in the TAK-385 groups than the leuporelin group.
- Observed TAK-385 trough concentrations at 80 mg QD and 120 mg QD reached steady state during the first week. Increase in TAK-385 systemic exposure was approximately doseproportional with median trough concentrations remaining throughout the 48 weeks of treatment approximately at or 2-fold above the target level of 4 ng/mL following daily doses of 80 and 120 mg, respectively, for effective castration.



<p>21. Safety outcomes</p>	<p>The overall safety profile of patients receiving TAK-385 appeared satisfactory and overall comparable to injectable GnRH peptide analogs. In those patients who discontinued treatment after 48 weeks, testosterone recovered more rapidly in patients receiving TAK-385. QoL measures suggested that this may provide potential additional benefit in patients receiving limited duration ADT.</p>
<p>22. Conclusion (summary)</p>	<p>In this study of 48 weeks androgen deprivation therapy (ADT) in patients with advanced hormone-sensitive prostate cancer, the oral GnRH receptor antagonist TAK-385 (relugolix) was well tolerated and demonstrated efficacy for rapidly achieving and then maintaining effective castration over 24 weeks, the prespecified primary endpoint. Efficacy was also sustained for 48 weeks in those patients remaining in the trial at least through that time point. An extension phase providing up to a total of 96 weeks of treatment is ongoing. As expected, testosterone lowering was more rapid than with 3-month depot leuporelin, which was administered to a smaller randomized observational cohort of patients. Overall sustained efficacy of TAK-385 was excellent; however, the slightly lower estimates than those for leuporelin suggest that patient selection and dosing compliance will be important factors for future studies.</p>

<p>Applicant (Registration certificate Holder)</p>	 <p>Dr. Jakubovics István Head of Representative office «Richter Gedeon Nyrt» in Ukraine</p>
--------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Annex 30  
to Procedure for Conducting Expert Evaluation of Materials  
Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State  
Registration (Re-Registration), as well as the Expert Evaluation  
of Materials about Introduction of Changes to the Registration  
Documents during the Validity Period of Registration Certificate  
(paragraph 4, section IV)


### Clinical Trial Report № 30

1. Name of the medicinal product (Registration certificate number, if any)	Ryeqo (Relugolix+Estradiol+Norethisterone acetate 40 mg/1 mg/0.5 mg film-coated tablet)
2. Applicant	Gedeon Richter Plc. Hungary
3. Manufacturer	<b>Gedeon Richter Plc., Hungary</b> (primary packaging, secondary packaging, quality control, batch release), <b>Pateon Inc., Canada</b> (in bulk product manufacturing, quality control)
4. Conducted studies:	X yes <input type="checkbox"/> no    if no, justify
1) type of the medicinal product, registration of which was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) (new active substance)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A Randomized Open Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Relugolix Alone and Relugolix Combined with Hormonal Add-Back Therapy for 6 Weeks in Healthy Premenopausal Female Subjects. <b>(MVT-601-1001)</b>
6. Phase of the clinical trial	Phase 1
7. Time frame of the clinical trial	From 16.06.2016. to 21.09.2016.
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of subjects	planned: NA actual: 48
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	The objective of this phase 1 study was to characterize the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of repeat oral administration with relugolix 40 mg QD in combination with estrogen/progestin add-back therapy.
11. Clinical trial design	Randomized, open-label, repeat dose study.
12. Key inclusion criteria	A subject was eligible for inclusion in this study only if all the following criteria applied: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Healthy as determined by the Investigators,</li> <li>2. Pre-menopausal female between 18 and 48 years of age.</li> <li>3. A female subject was eligible to participate if she was of: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-childbearing potential</li> <li>• Subjects of child-bearing potential agreed to acceptable barrier methods of contraception</li> </ul> </li> <li>4. E2, P, LH, and FSH concentrations within: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0.5x of the lower limits of normal range, and</li> <li>• 2x of the upper limits of normal (ULN) range.</li> </ul> </li> <li>5. A history of regular menstrual periods.</li> </ol>



	6. Body weight $\geq 45$ kg and body mass index within the range of 20-36 kg/m <sup>2</sup> .
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Relugolix 40 mg Tablet, oral
14. Comparator, method of administration, strength	Relugolix 40 mg Tablet and E2/NETA (1 mg/0.5 mg) Tablet, oral
15. Concomitant therapy	Concomitant medications administered to subjects for the treatment of TEAEs are summarized in CSR Table 10-4.
16. Efficacy evaluation criteria	Steady-state PK parameters of relugolix, E2, E1, EE, NETA at Week 3 and Week 6. Area under the concentration-time curve from time zero to hour 24 (AUC <sub>0-24</sub> ), predose concentration (C <sub>trough</sub> ), average concentration (C <sub>avg</sub> ), maximum concentration (C <sub>max</sub> ), time to maximum concentration (t <sub>max</sub> ), and terminal elimination phase half-life (t <sub>1/2</sub> , as data permit).
17. Safety evaluation criteria	Safety and tolerability parameters including adverse events (AES), clinical laboratory tests, electrocardiograms (ECGs), vital sign assessments, and serum bone resorption markers NTx and CTx.  Plasma PD markers P, FSH, and LH.  Hot flush incidence and severity.
18. Statistical methods	No formal statistical analyses were planned, as the study sought to characterize the PK/PD profiles and safety of relugolix alone or relugolix combined with E2/NETA hormonal add-back therapy.
19. Demographic data of the study population (gender, age, race, etc.)	A total of 48 subjects were eligible for enrollment in the study (signed informed consent and completed screening procedures) and were enrolled. Forty-six of 48 subjects (95.8%) completed the study (completed all phases of the study including follow-up visit). One of 48 subjects withdrew consent and was discharged from the study on Day 53 and one of 48 subjects was lost to follow up on Day 64: these 2 subjects did not complete all study procedures.
20. Efficacy outcomes	Relugolix PK parameters reached steady-state in 1 to 2 weeks and were not impacted by the addition of E2/NETA 1 mg/0.5 mg.  Body weight was not a strong or consistent predictor of relugolix exposure.  The addition of E2/NETA 1 mg/0.5 mg to relugolix 40 mg resulted in 3.3-fold higher E2 exposure compared to relugolix alone.  E2 suppression to <20 pg/mL at Week 6 was achieved in 72% of subjects treated with relugolix 40 mg, and 26.1% of subjects treated with relugolix 40 E2/NETA 1 mg/0.5 mg.

	<p>Treatment with relugolix 40 mg resulted in suppression of serum FSH, LH, P. El. and E2; with the addition of E2/NETA Week 6 median <math>C_{rough}</math> and <math>C_{max}</math> values of approximately 25 and 45 pg/mL, respectively; in the range associated with reduced bone resorption.</p> <p>Serum NTx and CTx concentrations were significantly higher in the subjects who received relugolix 40 mg alone than those who received relugolix 40 mg E2/NETA (1 mg 0.5 mg).</p>
<p>21. Safety outcomes</p>	<p>Treatment with relugolix 40 mg alone was generally well tolerated and the safety profile was consistent with the pharmacological effects associated with suppression of sex hormones, particularly E2, with associated hot flush and reduced or irregular menstrual bleeding.</p> <p>The addition of E2 NETA 1 mg 0.5 mg to relugolix 40 mg resulted in a reduced incidence of hot flush and less reduction in menstrual bleeding during the 6-week observation period, but did not alter the overall well-tolerated safety profile observed with relugolix alone.</p>
<p>22. Conclusion (summary)</p>	<p>Overall, Treatment A (relugolix 40 mg) administered once daily, alone and Treatment B (relugolix 40 mg in combination with hormonal add-back therapy with E2/NETA [1 mg/0.5 mg]), was generally well tolerated in this study population of healthy premenopausal women treated for 6 weeks. The PK and PD data for the combination of relugolix and E2/NETA, including median E2 <math>C_{rough}</math> values of approximately 25 pg/mL and <math>C_{max}</math> values of approximately 45 pg/mL, the range associated with reduced bone resorption, support the use of this combination in Phase 3 studies evaluating heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids and endometriosis-associated pain.</p>

<p>Applicant (Registration certificate Holder)</p>	 <p>Dr. Jakobovics István Head of Representative office «Richter Gedeon Nyrt» in Ukraine</p>
--------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



Annex 30  
to Procedure for Conducting Expert Evaluation of Materials  
Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State  
Registration (Re-Registration), as well as the Expert Evaluation  
of Materials about Introduction of Changes to the Registration  
Documents during the Validity Period of Registration Certificate  
(paragraph 4, section IV)

### Clinical Trial Report № 31


1. Name of the medicinal product (Registration certificate number, if any)	Ryeqo (Relugolix+Estradiol+Norethisterone acetate 40 mg/1 mg/0.5 mg film-coated tablet)
2. Applicant	Gedeon Richter Plc. Hungary
3. Manufacturer	<b>Gedeon Richter Plc., Hungary</b> (primary packaging, secondary packaging, quality control, batch release), <b>Pateon Inc., Canada</b> (in bulk product manufacturing, quality control)
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    if no, justify
1) type of the medicinal product, registration of which was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) (new active substance)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Relugolix in Subjects with Hepatic Impairment and Healthy Matched Control Subjects <b>(MVT-601-1002)</b>
6. Phase of the clinical trial	Phase 1
7. Time frame of the clinical trial	From 01.09.2016. to 24.10.2017.
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of subjects	planned: NA actual: 24
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	To compare plasma PK parameters of relugolix in subjects with varying degrees of hepatic impairment to healthy controls matched for gender, age, and body weight.  To determine safety and tolerability of a single dose of relugolix in subjects with hepatic impairment.
11. Clinical trial design	Single-dose, open-label, parallel-group study
12. Key inclusion criteria	Subjects with hepatic impairment
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Relugolix 40 mg Tablet, oral
14. Comparator, method of administration, strength	NA
15. Concomitant therapy	Healthy subjects abstained from taking prescription or non-prescription drugs (including vitamins and dietary or herbal supplements), within 7 days (or 14 days if the drug was a potential CYP3A/P-gp inducer or inhibitor) or 5 half-lives (whichever was longer) prior to the first dose of study medication until completion of the follow up visit: unless in the



	<p>opinion of the investigators and sponsor the medication was required for proper care of the subject.</p> <p>Subjects with hepatic impairment were prohibited from using medications that were moderate/strong CYP3A and P-gp inducers or inhibitors from 14 days prior to dosing until the final PK sample was obtained.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Plasma PK parameters of relugolix: area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration (<math>AUC_{0-t}</math>), area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity (<math>AUC_{0-\infty}</math>), maximum concentration (<math>C_{max}</math>), time to maximum concentration (<math>t_{max}</math>), terminal elimination phase half-life (<math>t_{1/2}</math>), oral clearance (<math>CL/F</math>), and apparent volume of distribution (<math>V_z/F</math>).</p>
17. Safety evaluation criteria	<p>Safety and tolerability parameters including adverse events, concurrent medications, clinical laboratory, electrocardiograms (ECG), and vital sign assessments.</p>
18. Statistical methods	<p>Details of the statistical methods used in the study are in the Statistical Analysis Plan (CSR Appendix 16.1.9)</p>
19. Demographic data of the study population (gender, age, race, etc.)	<p>The median age of subjects in this study was 57.0 years (range 45 to 64 years). The majority of subjects were male (18 of 24 subjects) and were mostly white (15 of 24 subjects).</p>
20. Efficacy outcomes	<p>Following a single oral dose of relugolix 40 mg, the plasma <math>C_{max}</math> and AUC of relugolix were similar in subjects with normal renal function and those with mild or moderate hepatic impairment. The between subject variability was relatively high in this study (79.1% to 99.1% for AUC parameters), although the geometric mean PK parameters were consistent with prior studies using 40 mg relugolix. Comparisons of mild or moderate impairment to healthy controls showed all geometric mean ratios were between 68.6% and 117%, although the confidence limits were wide due to the variability within each cohort. Regression analysis of relugolix PK parameters and Child-Pugh Score or measures of hepatic function (albumin, bilirubin, or prothrombin time) showed no significant relationships between hepatic function and relugolix exposure, consistent with the primary statistical comparisons. Together, these data support a conclusion that mild or moderate hepatic impairment does not have a relevant impact on the exposure of relugolix.</p>
21. Safety outcomes	<p>Treatment with relugolix 40 mg was generally well tolerated in male and female subjects with normal hepatic function and mild or moderate hepatic impairment.</p> <p>There were no moderate or severe treatment-emergent adverse events, serious adverse events, or deaths reported during the study and no subjects withdrew from the study due to a treatment-emergent adverse event.</p>



	<p>In general, the number and frequency of treatment-emergent adverse events were similar following administration of a single oral dose of relugolix 40 mg in subjects with normal hepatic function (Cohort 1) and subjects with mild or moderate hepatic impairment (Cohorts 2 and 3, respectively).</p> <p>Safety assessments including vital signs, physical examinations, clinical laboratory tests, and ECG data were overall unremarkable.</p>
22. Conclusion (summary)	<p>In this population of 24 male and female subjects with normal hepatic function and mild or moderate hepatic impairment treated with a single dose of relugolix 40 mg, the study data support the following conclusions:</p> <p><b>Pharmacokinetics</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The AUC and Cmax of relugolix were similar in subjects with normal hepatic function and those with mild or moderate hepatic impairment</li> <li>• There were no significant relationships between relugolix exposure parameters and Child-Pugh score or hepatic function measurements albumin, bilirubin or prothrombin time.</li> </ul>

<p>Applicant (Registration certificate Holder)</p>	 <p>Dr. Jakubovics István Head of Representative office «Richter Gedeon Nyrt» in Ukraine</p>
--------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Annex 30  
to Procedure for Conducting Expert Evaluation of Materials  
Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State  
Registration (Re-Registration), as well as the Expert Evaluation  
of Materials about Introduction of Changes to the Registration  
Documents during the Validity Period of Registration Certificate  
(paragraph 4, section IV)


### Clinical Trial Report № 32

1. Name of the medicinal product (Registration certificate number, if any)	Ryeqo (Relugolix+Estradiol+Norethisterone acetate 40 mg/1 mg/0.5 mg film-coated tablet)
2. Applicant	Gedeon Richter Plc. Hungary
3. Manufacturer	<b>Gedeon Richter Plc., Hungary</b> (primary packaging, secondary packaging, quality control, batch release), <b>Pateon Inc., Canada</b> (in bulk product manufacturing, quality control)
4. Conducted studies:	X yes <input type="checkbox"/> no    if no, justify
1) type of the medicinal product, registration of which was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) (new active substance)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A Phase I, Open-Label, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Relugolix in Subjects with Severe Renal Impairment and Healthy Matched Control Subjects. <b>(MVT-601-1003)</b>
6. Phase of the clinical trial	Phase 1
7. Time frame of the clinical trial	From 26.10.2016. to 10.05.2017.
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of subjects	planned: NA actual: 16
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	To compare plasma pharmacokinetic (PK) parameters of relugolix in subjects with severe renal impairment to healthy controls matched for gender, age, and body weight following oral dosing.  To determine safety and tolerability of a single dose of relugolix in subjects with severe renal impairment.
11. Clinical trial design	Open-label, Single-dose, parallel-group study
12. Key inclusion criteria	<i>A Healthy Subject:</i>  Healthy subjects were defined as individuals with a creatinine clearance $\geq 90$ mL/min as determined by the Cockcroft-Gault equation during screening and who were free from clinically significant illness or disease as determined by their medical history, physical examination, laboratory studies, and other tests.  <i>A Renally Impaired Subject:</i>



	Renally impaired subjects were defined as individuals with an eGFR of <30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> as determined by the Levey/MDRD equation during screening.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Relugolix 40 mg Tablet, oral
14. Comparator, method of administration, strength	NA
15. Concomitant therapy	<p>Healthy subjects abstained from taking prescription or non-prescription drugs (including vitamins and dietary or herbal supplements), within 7 days (or 14 days if the drug was a potential CYP3A/P-gp inducer or inhibitor) or 5 half-lives (whichever was longer) prior to the first dose of study medication until completion of the follow-up visit, unless in the opinion of the investigators and sponsor the medication was required for proper care of the subject.</p> <p>Subjects with renal impairment were prohibited from using medication that were moderate strong CYP3A and P-gp inducers or inhibitors from 14 days prior to dosing until the final PK sample was obtained.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Plasma PK parameters of relugolix:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• area under the concentration-time curve from time to the last quantifiable concentration (AUC<sub>0-t</sub>),</li> <li>• area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity (AUC<sub>0-∞</sub>),</li> <li>• maximum concentration (C<sub>max</sub>),</li> <li>• time to maximum concentration (T<sub>max</sub>),</li> <li>• terminal elimination phase half-life (t<sub>1/2</sub>),</li> <li>• oral clearance, (CL/F)</li> <li>• apparent volume of distribution (V<sub>z</sub>/F)</li> </ul>
17. Safety evaluation criteria	Safety and tolerability parameters including adverse events, concurrent medications, clinical laboratory, electrocardiograms (ECGs), and vital sign assessments.
18. Statistical methods	Details of the statistical methods used in the study are in the Statistical Analysis Plan (CSR Appendix 16.1.9)
19. Demographic data of the study population (gender, age, race, etc.)	The median age of subjects in this study was 63.0 years (range 29 to 75 years). The majority of subjects were male (12 of 16 subjects) and were mostly white (11 of 16 subjects).
20. Efficacy outcomes	<p>Following a single oral dose of relugolix 40 mg, the plasma (AUC<sub>0-t</sub>) of relugolix was increased 2-fold in subjects with severe renal impairment compared to subjects with normal renal function. Although the upper 75<sup>th</sup> percentile of exposure (AUC<sub>0-t</sub>) was approximately 1.5-fold higher in subjects with severe renal impairment compared to subjects with normal renal function.</p> <p>One subject with normal renal function had much lower relugolix exposure than other subjects in the cohort, and AUC<sub>0-∞</sub> was not reportable for this subject, resulting in a biased comparison of the AUC<sub>0-∞</sub> parameter between cohorts. When AUC<sub>0-t</sub> or AUC<sub>0-∞</sub> is compared between cohorts with this subject excluded, relugolix exposure was increased 1.5-fold in subjects with renal impairment. C<sub>max</sub> and t<sub>1/2</sub> were generally similar between cohorts, and there were no statistically significant relationships between relugolix exposure parameters and measures of renal function.</p>



21. Safety outcomes	<p>Overall 5 of 16 subjects (31.3%) experienced a total of 7 treatment-emergent adverse events during the study and the majority of treatment-emergent adverse events were considered by the investigator to be not related to study drug. Treatment-emergent adverse events were mostly mild in severity and all resolved by the end of the study. There were no severe treatment-emergent adverse events, serious adverse events, or deaths reported during the study and no subjects withdrew from the study due to a treatment-emergent adverse event. In general, the number and frequency of treatment emergent adverse events were greater following a single oral dose of relugolix 40 mg to subjects with normal renal function (Cohort 1) than subjects with severe renal impairment (Cohort 2). Safety assessments including vital signs, ECGs, and clinical laboratory evaluations were overall unremarkable.</p>
22. Conclusion (summary)	<p>In this population of 8 subjects with severe renal impairment and 8 subjects with normal renal function treated with a single dose of relugolix 40 mg, the study data support the following conclusions:</p> <p><b>Pharmacokinetics</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasma AUC of relugolix was 2-fold higher in subjects with severe renal impairment compared to subjects with normal renal function, this was reduced to 1.5-fold when one subject with normal renal function and very low relugolix exposure was excluded from the analysis. <math>C_{max}</math> and <math>t_{1/2}</math> were similar between groups.</li> <li>• There were no statistically significant relationships between relugolix exposure parameters and renal function.</li> </ul> <p><b>Safety</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment with a single dose of relugolix 40 mg was generally well tolerated in subjects with severe renal impairment and subjects with normal renal function.</li> <li>• There were no severe treatment-emergent adverse events, serious adverse events, or deaths reported during the study and no subjects withdrew from the study due to treatment-emergent adverse events.</li> <li>• In general, the number and frequency of treatment-emergent adverse events were greater following a single oral dose of relugolix 40 mg to subjects with normal renal function (Cohort 1) than subjects with severe renal impairment (Cohort 2)</li> <li>• Safety assessments including vital signs, ECGs, and clinical laboratory evaluations were overall unremarkable.</li> </ul>
Applicant (Registration certificate Holder)	 <p>Dr. Jakubovics István Head of Representative office «Richter Gedeon Nyrt» in Ukraine</p>



Annex 30  
to Procedure for Conducting Expert Evaluation of Materials  
Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State  
Registration (Re-Registration), as well as the Expert Evaluation  
of Materials about Introduction of Changes to the Registration  
Documents during the Validity Period of Registration Certificate  
(paragraph 4, section IV)

### Clinical Trial Report № 33

1. Name of the medicinal product (Registration certificate number, if any)	Ryeqo (Relugolix+Estradiol+Norethisterone acetate 40 mg/1 mg/0.5 mg film-coated tablet)
2. Applicant	Gedeon Richter Plc. Hungary
3. Manufacturer	<b>Gedeon Richter Plc., Hungary</b> (primary packaging, secondary packaging, quality control, batch release), <b>Pateon Inc., Canada</b> (in bulk product manufacturing, quality control)
4. Conducted studies:	X yes <input type="checkbox"/> no    if no, justify
1) type of the medicinal product, registration of which was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) (new active substance)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral TAK-385 40 mg compared with Leuprorelin in the Treatment of Uterine Fibroids <b>(TAK-385/CCT-002)</b>
6. Phase of the clinical trial	Phase 2
7. Time frame of the clinical trial	From 05.03.2016. to 25.09.2017.
8. Countries where the clinical trial was conducted	Thirty-four (34) sites in Japan enrolled subjects in the treatment period.
9. Number of subjects	planned: NA actual: 280
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	<u>Primary Objective:</u> To evaluate the efficacy of TAK-385 40 mg administered orally once daily for 12 weeks, compared with leuprorelin injection (once/4 weeks, 1.88 or 3.75 mg SC/time) in subjects with uterine fibroids. <u>Secondary Objective:</u> To evaluate the efficacy and safety of TAK-385 40 mg administered orally once daily for 24 weeks, compared with leuprorelin injection (once/4 weeks, 1.88 or 3.75 mg SC/time) in subjects with uterine fibroids. Additional Objective: To evaluate the pharmacodynamic effect, which is blood concentrations of LH, FSH, E2, and progesterone.
11. Clinical trial design	This was a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, non-inferiority study.
12. Key inclusion criteria	Uterine Fibroids
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	<ul style="list-style-type: none"> <li>• One Relugolix 40 mg tablet per day, oral</li> </ul>
14. Comparator, method of administration, strength	<ul style="list-style-type: none"> <li>• One placebo tablet per day</li> <li>• One leuprorelin acetate (1.88 mg or 3.75 mg) placebo injection once/4 weeks</li> </ul>



15. Concomitant therapy	Concomitant medications were drugs given in addition to the study drug. These might be prescribed by a physician or obtained by the subject over the counter. Concomitant medication was not provided by Takeda. At each study visit, the subjects were asked whether they had taken any medication other than the study drug (used from the signing of the informed consent through VISIT 11 [or early termination]), and all medications including vitamin supplements, over-the counter medications, and oral herbal preparations were recorded in the eCRF.
16. Efficacy evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proportion of subjects with a total PBAC score of &lt;10 from Week 6 to 12</li> <li>• Proportion of subjects with a total PBAC score of &lt;10 (from Week 2 to 6, from Week 18 to 24, and for 6 weeks before the final dose of study drug)</li> <li>• Myoma volumes (Week 2, 4, 8, 12 and 24) Only the largest myoma among those measurable at VISIT 1 was measured throughout the study.</li> <li>• Uterine volumes (Week 2, 4, 8, 12 and 24) Hemoglobin (Week 4, 8, 12, 16, 20, 24 and Follow-up) NRS score (from Week 6 to 12, from Week 2 to 6, from Week 18 to 24, and for 6 weeks, before the final dose)</li> <li>• UFS-QOL score (Week 4, 8, 12, 16, 20, 24 and Follow-up)</li> </ul>
17. Safety evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEs, vital signs, weight, standard 12-lead ECG, clinical laboratory tests, BMD, and biochemical bone metabolism markers (serum NTELOP and BAP)</li> <li>• T score</li> <li>• Period from the last dose of study drug to return of menstrual cycles</li> </ul>
18. Statistical methods	A SAP was prepared and finalized prior to the unblinding of subjects' treatment assignments. This document provided further details regarding the definition of the analysis variables and analysis methodology to address all study objectives. A blinded data review was conducted prior to the unblinding of subjects' treatment assignments. This review assessed the accuracy and completeness of the study database, subject evaluability, and appropriateness of the planned statistical methods.
19. Demographic data of the study population (gender, age, race, etc.)	The mean age was 43.2 years in the TAK-385 40 mg group and 42.6 years in the leuprorelin group (hereafter in the same order), the mean height was 159.8 and 159.4 cm, and the mean weight was 58.16 and 59.53 kg. There were no clinically significant differences in these demographic characteristics between the treatment groups.
20. Efficacy outcomes	In the FAS, the proportion of subjects with a total PBAC score of <10 from Week 6 to 12 was 82.2% in the TAK-385 40 mg group and 83.1% in the leuprorelin group. The inter-group difference (TAK-385 40 mg group–leuprorelin group) in the proportions of subjects with a total PBAC score of <10 from Week 6 to 12 was -0.9% (95% CI, -10.098 to 8.346) (p=0.0013). The lower boundary of the 95% CI was greater than the pre-specified non-inferiority margin (-15%), demonstrating the non-inferiority of TAK-385 40 mg to leuprorelin.
21. Safety outcomes	The overall incidences of TEAEs were similar between the two treatment groups (94.9% in the TAK-38540 mg group and 97.9% in the leuprorelin group, hereafter the same order). The most frequently



	<p>reported drug-related TEAEs were metrorrhagia (48.6% and 65.5%), hot flush (42.8% and 52.8%), menorrhagia (23.9% and 14.1%), headache (12.3% and 7.7%), and hyperhidrosis (9.4% and 10.6%). The incidences of all the TEAEs, except menorrhagia, in the TAK-385 40 mg group were generally similar to or lower than those in the leuprorelin group. Most reported TEAEs were mild or moderate in intensity. Severe TEAEs were musculoskeletal stiffness and depression (1 subject each) in the TAK-385 40 mg group and ulna fracture (1 subject) in the leuprorelin group. No deaths were reported in this study. No serious TEAEs were reported in the TAK-385 40 mg group. The overall incidence of TEAEs leading to study drug discontinuation was similar between the two treatment groups (6.5% and 4.9%). There were no clear differences in the types of the TEAEs leading to study drug discontinuation except for hot flush, which led to discontinuation in 4 subjects in the TAK-385 40 mg group and 1 subject in the leuprorelin group. The incidence of AESI (ALT or AST elevated to <math>&gt;3 \times \text{ULN}</math>; reported as TEAEs of liver function test abnormal or liver function test increased) was comparable in the two treatment groups with 3 subjects in the TAK-385 40 mg group and 2 subjects in the leuprorelin group. No AESIs were associated with elevated bilirubin. All AESIs resolved.</p>
22. Conclusion (summary)	<p>In this study, the efficacy and safety of TAK-385 40 mg administered orally once daily for 24 weeks were investigated in comparison with leuprorelin injection (once/4 weeks for 24 weeks) in subjects with uterine fibroids.</p> <p>The results of efficacy evaluations demonstrated the non-inferiority of TAK-385 40 mg to leuprorelin with respect to the proportion of subjects with a total PBAC score of <math>&lt;10</math> from Week 6 to 12 at a non-inferiority margin (-15%). The comparable efficacies of TAK-385 40 mg and leuprorelin were confirmed by the related efficacy endpoints, ie, myoma volume, uterine volume, and hemoglobin. TAK-385 40 mg was well-tolerated in subjects with uterine fibroids for 24 weeks with a safety profile similar to that of leuprorelin.</p>

Applicant  
(Registration certificate Holder)



Dr. Jakubovics István  
Head of Representative office «Richter Gedeon Nyrt» in Ukraine



**Зміст**  
**Звітів про клінічні випробування**  
**проведених щодо лікарського засобу Ріско**  
**(релуголікс+естрадіол+норетистерону ацетат, 40 мг/1 мг/0,5 мг,**  
**таблетки, вкриті плівковою оболонкою)**

Номер	Дослідження	Назва	Сторінка
1.	MVT-601-3001	LIBERTY 1: Міжнародне, фази 3, рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ефективності та безпеки для оцінки одночасного застосування релуголіксу із низькими дозами естрадіолу та норетиндрону ацетату та без них у жінок з сильними менструальними кровотечами, пов'язаними з міомою матки. (номер дослідження: MVT-601-3001)	5
2.	MVT-601-3002	LIBERTY 2: Міжнародне, фази 3, рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ефективності та безпеки для оцінки одночасного застосування релуголіксу із низькими дозами естрадіолу та норетиндрону ацетату та без них у жінок з сильними менструальними кровотечами, пов'язаними з міомою матки	9
3.	MVT-601-3003	LIBERTY EXTENSION: Міжнародне, фази 3, відкрите непорівняльне довгострокове розширене дослідження ефективності та безпеки для оцінки одночасного застосування релуголіксу із низькими дозами естрадіолу та норетиндрону ацетату у жінок з сильними менструальними кровотечами, пов'язаними з міомою матки.	13
4.	MVT-601-041	Двокомпонентне відкрите рандомізоване, з двома режимами лікування, з двома послідовностями, з двома періодами, перехресне дослідження одноразової дози для оцінки впливу їжі на комбінацію фіксованих доз релуголіксу/естрадіолу/норетиндрону ацетату (40 мг/1 мг/0,5 мг) у формі таблеток у здорових жінок у постменопаузі (частина 1) та релуголікс у формі таблеток по 40 мг у здорових жінок у пременопаузі (частина 2).	16
5.	C27003	Рандомізоване відкрите дослідження фази 2 в паралельних групах для оцінки безпеки та ефективності TAK-385 (релуголіксу), перорального антагоніста гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), у пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози, які потребують неoad'ювантної та ад'ювантної антиандрогенної терапії із зовнішньою дистанційною променевою терапією (ЗДПТ).	20
6.	C27005	Відкрите дослідження міжлікарської взаємодії фази 1 для оцінки впливу багаторазових пероральних доз флуконазолу та аторвастатину на фармакокінетику одноразової пероральної дози TAK-385 у здорових суб'єктів.	24
7.	MVT-601-043	Двокомпонентне відкрите, з фіксованою послідовністю, з двома періодами, перехресне дослідження для оцінки впливу вориконазолу на фармакокінетику релуголіксу у здорових дорослих чоловіків та жінок.	27
8.	MVT-601-044	Двокомпонентне відкрите, з фіксованою послідовністю, з двома періодами, перехресне дослідження для оцінки впливу	30



		релуголіксу на фармакокінетику мідазоламу у здорових дорослих чоловіків та жінок.	
9.	MVT-601-045	Двокомпонентне відкрите, з фіксованою послідовністю, з двома періодами, перехресне дослідження для оцінки впливу релуголіксу на фармакокінетику розувастатину у здорових дорослих чоловіків та жінок.	32
10.	MVT-601-039	Відкрите, з фіксованою послідовністю, з двома періодами, перехресне дослідження лікарської взаємодії для оцінки впливу релуголіксу на фармакокінетику естрадіолу та норетиндрону у здорових жінок в постменопаузі.	35
11.	MVT-601-1004	Дослідження для визначення впливу рифампіну на фармакокінетику релуголіксу у здорових дорослих суб'єктів.	38
12.	ТАК-385-102	Відкрите дослідження фази 1 для оцінки фармакокінетики міжлікарської взаємодії між кількома дозами ТАК-385 та панеллю субстратів цитохрому Р-450, введеними одночасно здоровим добровольцям.	41
13.	ТАК-385/CPH-001	Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване, з послідовними панелями, дослідження підвищення одноразової та багаторазових доз для оцінки впливу ТАК-385 (релуголіксу) на безпеку, переносимість, фармакокінетику та фармакодинаміку у здорових жінок у пременопаузі.	44
14.	ТАК-385/CPH-010	Відкрите дослідження міжлікарської взаємодії фази 1 для оцінки впливу багаторазових пероральних доз еритроміцину на фармакокінетику одноразової пероральної дози ТАК-385 (релуголіксу) у здорових дорослих чоловіків та жінок	47
15.	ТАК-385-1009	Відкрите одноцентрове двокомпонентне дослідження балансу мас фази 1 для оцінки всмоктування, розподілу, метаболізму, виведення та абсолютної біодоступності перорального [ <sup>14</sup> C]-ТАК-385 у здорових чоловіків (фаза балансу мас).	50
16.	ТАК-385-1011	Рандомізоване відкрите перехресне дослідження фази 1 для оцінки впливу їжі на одноразову пероральну дозу остаточної рецептури ТАК-385 у здорових дорослих жінок у пременопаузі.	53
17.	C27001	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване стаціонарне та амбулаторне дослідження фази 1 для оцінки безпеки, переносимості, фармакокінетики та ефективності для зниження рівня тестостерону одноразової та багаторазових доз ТАК-385 (релуголіксу), антагоніста гонадотропін-релізінг-гормону (ГнРГ), у здорових чоловіків	56
18.	MVT-601-040	Відкрите дослідження одноразової дози для оцінки впливу помірної ниркової недостатності на фармакокінетику релуголіксу.	61
19.	MVT-601-046	Відкрите дослідження в одній групі для оцінки впливу одночасного застосування релуголіксу, естрадіолу та норетиндрону ацетату на потенціал пригнічення активності яєчників у здорових жінок у пременопаузі.	64
20.	ТАК-385-106	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо- та позитивно-контрольоване (моксифлоксацин) дослідження в 4	67



		паралельних групах для оцінки впливу ТАК-385 на реполяризацію серця у здорових суб'єктів	
21.	ТАК-385-101	Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване, з послідовними панелями, дослідження підвищення одноразової та багаторазових доз для оцінки впливу ТАК-385 на безпеку, переносимість, фармакокінетику та фармакодинаміку у здорових жінок у пременопаузі	70
22.	MVT-601-036	Трикомпонентне відкрите рандомізоване перехресне дослідження біопорівнянності для оцінки фармакокінетичної ефективності одноразового прийому комбінації фіксованих доз релуголіксу/естрадіолу/норетиндрону ацетату (40 мг/1 мг/0,5 мг) у формі таблеток у здорових жінок у постменопаузі.	74
23.	MVT-601-042	Відкрите рандомізоване, з двома режимами лікування, з трьома послідовностями, з трьома періодами, перехресне та з частковою реплікацією дослідження одноразової дози для демонстрації біоеквівалентності між комбінацією фіксованих доз релуголіксу/естрадіолу/норетиндрону ацетату (40 мг/1 мг/0,5 мг) у формі таблеток та одночасним застосуванням релуголіксу у формі таблеток по 40 мг та естрадіолу/норетиндрону ацетату (1 мг/0,5 мг; Актівелла (Activella®)) у здорових жінок у постменопаузі.	78
24.	ТАК-385/ССТ-001	Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе, в паралельних групах, фази 2 плацебо-контрольоване дослідження ефективності та безпеки ТАК-385 10, 20 і 40 мг (перорально) при лікуванні міоми матки.	82
25.	ТАК-385/ССТ-101	Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе, в паралельних групах, фази 2 плацебо-контрольоване дослідження ефективності та безпеки ТАК-385 10, 20 і 40 мг (перорально) при лікуванні ендометріозу.	85
26.	ТАК-385/ОСТ-101	Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе, в паралельних групах, фази 2 плацебо-контрольоване дослідження ефективності та безпеки ТАК-385 10, 20 і 40 мг (перорально) при лікуванні ендометріозу.	88
27.	ТАК-385-1010	Відкрите рандомізоване тристоронне перехресне дослідження фази 1 для оцінки відносної біодоступності та впливу їжі на ТАК-385 у формі таблеток у здорових суб'єктів	91
28.	ТАК-385-3008	Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази 3 в паралельних групах для оцінки ефективності та безпеки перорального ТАК-385 40 мг при лікуванні симптомів болю, пов'язаних з міомою матки.	94
29.	C27002	Рандомізоване відкрите дослідження фази 2 в паралельних групах для оцінки безпеки та ефективності перорального антагоніста ГнРГ ТАК-385 разом зі спостережною когортою застосування лейпрореліну у пацієнтів з раком передміхурової залози.	97
30.	MVT-601-1001	Рандомізоване відкрите дослідження для оцінки безпеки, фармакокінетики та фармакодинаміки монотерапії релуголіксом та релуголіксу у поєднанні з гормональною терапією прикриття протягом 6 тижнів у здорових жінок у пременопаузі.	102



31.	MVT-601-1002	Відкрите дослідження фази 1 в паралельних групах для оцінки фармакокінетики та безпеки релуголіксу у суб'єктів з печінковою недостатністю та відповідних здорових контрольних суб'єктів.	105
32.	MVT-601-1003	Відкрите дослідження фази 1 в паралельних групах для оцінки фармакокінетики та безпеки релуголіксу у суб'єктів з тяжкою нирковою недостатністю та відповідних здорових контрольних суб'єктів.	108
33.	ТАК-385/ССТ-002	Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження фази 3 в паралельних групах для оцінки ефективності та безпеки перорального ТАК-385 40 мг у порівнянні з лейпрореліном при лікуванні міоми матки.	112-115

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Рієко (Релуголікс+естрадіол+норетистерону ацетат, 40 мг/1 мг/0,5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою)
2. Заявник	ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина
3. Виробник	<b>ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина</b> (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); <b>Патеон Інк., Канада</b> (виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) (нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	LIBERTY 1: Міжнародне, фази 3, рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ефективності та безпеки для оцінки одночасного застосування релуголіксу із низькими дозами естрадіолу та норетиндрону ацетату та без них у жінок з сильними менструальними кровотечами, пов'язаними з міомою матки. (номер дослідження: MVT-601-3001)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	З 07.03.2017 по 29.04.2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	80 центрів у всьому світі, включаючи Північну Америку, Бразилію, Італію, Польщу, Південну Африку та Великобританію.
9. Кількість досліджуваних	запланована: 390 фактична: 388
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна мета:</b> Метою цього дослідження було визначити користь релуголіксу 40 мг 1 раз на добу при одночасному застосуванні з E2 1 мг і НЕТА 0,5 мг порівняно з плацебо протягом 24 тижнів при сильних менструальних кровотечах, пов'язаних з міомою матки.  <b>Вторинна мета:</b> Визначити користь від 24-тижневого прийому релуголіксу 40 мг 1 раз на добу одночасно з 12-тижневим або 24-тижневим прийомом E2 і НЕТА (1 мг/0,5 мг) порівняно з плацебо протягом 24 тижнів з точки зору наступних показників: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Досягнення аменореї;</li> <li>• Зміна гемоглобіну;</li> </ul>




	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вплив симптомів міоми матки на повсякденну діяльність та пов'язану зі станом здоров'я якість життя, що оцінюється за компонентами Шкали симптомів міоми матки та пов'язаної зі станом здоров'я якості життя (UFS-QoL);</li> <li>• Глобальна оцінка пацієнтом (ГОП) функціональних показників та симптомів, що оцінюється за ГОП щодо функціональних показників та симптомів;</li> <li>• Вплив сильної менструальної кровотечі на соціальну діяльність, дозвілля та фізичну активність, що оцінюється за допомогою Опитувальника з впливу менорагії (MIQ);</li> <li>• Біль, пов'язана з міомою матки;</li> <li>• Об'єм матки;</li> <li>• Обсяг міоми матки.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Міжнародне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази 3.
12. Основні критерії включення	Сильні менструальні кровотечі, пов'язані з міомою матки.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Релуголікс, таблетки по 40 мг, перорально, E2/НЕТА, таблетки з подвійною оболонкою по 1 мг/0,5 мг, перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Таблетки плацебо релуголіксу, перорально, та капсули плацебо E2/НЕТА, перорально.
15. Супутня терапія	Супутні препарати, які приймалися протягом досліджуваного періоду лікування, були підсумовані для всіх пацієнтів у популяції безпеки за групами, які отримували лікування. Препарати вважалися супутніми, якщо приймалися протягом періоду лікування. Заборонені категорії препаратів вказані в протоколі (Додаток 16.1.1 до Звіту про клінічне дослідження MVT-601-3001).
16. Критерії оцінки ефективності	Частка жінок у групі релуголіксу + E2/НЕТА порівняно з групою плацебо, в яких було досягнуто об'єму ВМК (втрати менструальної кровотечі) < 80 мл ТА зменшення об'єму ВМК принаймні на 50% від вихідного рівня протягом останніх 35 днів лікування, що оцінювалось за методом лужного гематину.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Небажані явища під час лікування, зміна життєвих показників (включаючи вагу), клінічні лабораторні аналізи та ЕКГ</li> <li>• Відсоток зміни від вихідного рівня до 12 тижня мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) поперекового відділу хребта (L1 - L4) в групі релуголіксу + E2/НЕТА порівняно з групою релуголіксу + відстроченого E2/НЕТА, що оцінювалось за методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA);</li> <li>• Відсоток зміни від вихідного рівня до 24 тижня МЩКТ поперекового відділу хребта (L1 - L4), всього стегна та шийки стегна, що оцінювалось за методом DXA;</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота вазомоторних симптомів.</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Статистичні аналізи, виконані в цьому дослідженні, стосувалися попередньо визначених кінцевих точок у Плані статистичного аналізу (ПСА), та були завершені до блокування бази даних і розкриття даних. Усі статистичні аналізи проводилися з використанням SAS® версії 9.2 або вище. Статистичні тести для первинних і вторинних кінцевих точок ефективності оцінювали на двосторонньому рівні значущості <math>\alpha = 0,05</math>, і всі довірчі інтервали (ДІ) повідомлялись як двосторонні, якщо не вказано інше.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Демографічні характеристики були загалом подібними між групами лікування. Середній вік (СВ) всіх пацієнтів у цьому дослідженні становив 42,0 (5,38) року, при цьому середній вік був подібним між групами лікування. Чисельно більше пацієнтів у групі релуголіксу + відстроченого E2/НЕТА мали вік &lt; 40 років порівняно з двома іншими групами лікування.</p> <p>Двома переважаючими расами у дослідженні були чорношкірі або афроамериканці (191 пацієнт [49,4%]) та представники європеїдної раси (173 пацієнти [44,7%]). Менше чорношкірих пацієнтів або афроамериканців було рандомізовано до групи релуголіксу + E2/НЕТА (59 пацієнтів [46,1%]), ніж релуголіксу + відстрочений E2/НЕТА та плацебо (67 пацієнтів [50,8%]) і 65 пацієнтів (51,2%), відповідно). Більше білих пацієнтів було рандомізовано до групи релуголіксу + E2/НЕТА (64 пацієнта [50,0%]), ніж релуголіксу + відстрочений E2/НЕТА та плацебо (53 пацієнти [40,2%]) і 56 пацієнтів [44,1] % відповідно). Понад 75% пацієнтів у кожній групі лікування були зареєстровані у дослідження в Північній Америці.</p>
20. Результати ефективності	<p>Це міжнародне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази 3 для оцінки безпеки та ефективності перорального релуголіксу + E2/НЕТА протягом 24 тижнів досягло первинної кінцевої точки ефективності, тобто більшої ефективності покращення сильних менструальних кровотеч, пов'язаних з міомою матки, у порівнянні з плацебо.</p> <p>В групі релуголіксу + E2/НЕТА 73,44% пацієнтів досягли об'єму ВМК &lt; 80 мл і зниження об'єму ВМК принаймні на 50% від вихідного рівня протягом останніх 35 днів лікування порівняно з 18,90% у групі плацебо (<math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>Надійність первинного результату аналізу ефективності була підтверджена аналізами чутливості та аналізами підгруп. Результати цих аналізів підтвердили результати аналізу первинної кінцевої точки (тобто 24 тижні лікування релуголіксом + E2/НЕТА), демонструючи всебічне та значне покращення об'єму ВМК, яке в цілому було послідовним у проаналізованих підгрупах.</p>
21. Результати безпеки	<p>У цьому дослідженні комбінована терапія релуголіксом загалом добре переносилася, і жодних проблем з безпекою виявлено не було. Частота побічних явищ, як</p>

	<p>серйозних, так і несерйозних, була загалом збалансованою між групою комбінованого лікування релуголіксом + Е2/НЕТА та плацебо.</p> <p>Найчастішими побічними явищами були головний біль та припливи; тільки припливи спостерігалися частіше в групі релуголіксу + Е2/НЕТА, ніж у групі плацебо (11% проти 8%).</p> <p>Як і очікувалося, вазомоторні симптоми частіше спостерігались у пацієнтів, які отримували релуголікс + відстрочений Е2/НЕТА.</p> <p>Кісткова маса була збережена в групі комбінованого лікування релуголіксом + Е2/НЕТА. Дані щодо групи релуголіксу + відстрочений Е2/НЕТА вказують на те, що Е2/НЕТА зменшує гіпоестрогенні симптоми, що спостерігаються при монотерапії релуголіксом, включаючи припливи та втрату МЦҚТ.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Це міжнародне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази 3 для оцінки безпеки та ефективності перорального релуголіксу + Е2/НЕТА протягом 24 тижнів досягло первинної кінцевої точки ефективності, тобто більшої ефективності покращення сильних менструальних кровотеч, пов'язаних з міомою матки, у порівнянні з плацебо.</p> <p>У цьому дослідженні комбінована терапія релуголіксом загалом добре переносилася, і жодних проблем з безпекою виявлено не було.</p> <p>Кісткова маса була збережена в групі комбінованого лікування релуголіксом + Е2/НЕТА.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) Д-р Іштван Якубовіч Глава Представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні</p>
----------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



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 № 2


1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Рієко (Релуголікс+естрадіол+норетистерону ацетат, 40 мг/1 мг/0,5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою)
2. Заявник	ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина
3. Виробник	<b>ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина</b> (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); <b>Патеон Інк., Канада</b> (виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) (нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	LIBERTY 2: Міжнародне, фази 3, рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ефективності та безпеки для оцінки одночасного застосування релуголіксу із низькими дозами естрадіолу та норетиндрону ацетату та без них у жінок з сильними менструальними кровотечами, пов'язаними з міомою матки (MVT-601-3002)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	з 03.05.2017 по 10.07.2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	99 центрів в усьому світі, включаючи центри в Північній Америці (США), Бельгії, Бразилії, Чилі, Чехії, Угорщині, Польщі та Південній Африці.
9. Кількість досліджуваних	запланована: 390 фактична: 382
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна мета:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Визначити користь релуголіксу 40 мг 1 раз на добу одночасно з естрадіолом (E2) 1 мг і норетиндрону ацетатом (НЕТА) 0,5 мг порівняно з плацебо протягом 24 тижнів при сильних менструальних кровотечах, пов'язаних з міомою матки.</li> </ul> <b>Вторинна мета:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Визначити користь від 24-тижневого прийому релуголіксу 40 мг 1 раз на добу одночасно з 12-тижневим або 24-тижневим прийомом E2 і НЕТА</li> </ul>

	<p>(1 мг/0,5 мг) порівняно з плацебо протягом 24 тижнів з точки зору наступних показників:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Досягнення аменореї;</li> <li>• Зміна гемоглобіну;</li> <li>• Вплив симптомів міоми матки на повсякденну діяльність та пов'язану зі станом здоров'я якість життя, що оцінюється за компонентами Шкали симптомів міоми матки та пов'язаної зі станом здоров'я якості життя (UFS-QoL);</li> <li>• Глобальна оцінка пацієнтом (ГОП) функціональних показників та симптомів, що оцінюється за ГОП щодо функціональних показників та симптомів;</li> <li>• Вплив сильної менструальної кровотечі на соціальну діяльність, дозвілля та фізичну активність, що оцінюється за допомогою Опитувальника з впливу менорагії (MIQ);</li> <li>• Біль, пов'язана з міомою матки;</li> <li>• Об'єм матки;</li> <li>• Обсяг міоми матки.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Міжнародне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази 3.
12. Основні критерії включення	Сильні менструальні кровотечі, пов'язані з міомою матки.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Релуголікс, таблетки по 40 мг, перорально, E2/НЕТА, таблетки з подвійною оболонкою по 1 мг/0,5 мг, перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Таблетки плацебо релуголіксу, перорально, та капсули плацебо E2/НЕТА, перорально.
15. Супутня терапія	Загалом 360 пацієнтів (94,5%) отримували супутні лікарські засоби під час дослідження, у тому числі 120 пацієнтів (95,2%) у групі релуголіксу + E2/НЕТА, 118 пацієнтів (93,7%) у групі релуголіксу + відстрочений E2/НЕТА та 122 пацієнти (94,6%) у групі плацебо.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинною кінцевою точкою ефективності для цього дослідження була частка жінок, в яких було досягнуто об'єму ВМК (втрати менструальної кровотечі) &lt; 80 мл та зменшення об'єму ВМК принаймні на 50% від вихідного рівня протягом останніх 35 днів лікування, що оцінювалось за методом лужного гематину (надалі - частота відповідей).</p> <p>Первинним аналізом ефективності було порівняння групи релуголіксу + E2/НЕТА з групою плацебо з точки зору частоти відповіді.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали шляхом моніторингу таких параметрів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• небажані явища,</li> <li>• МЦКТ (мінеральна щільність кісткової тканини)</li> <li>• клінічні лабораторні дані,</li> <li>• КГ у 12 відведеннях,</li> <li>• життєві показники,</li> <li>• фізичні обстеження,</li> <li>• перевірки гостроти зору,</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• біопсія ендометрію,</li> <li>• картини менструальних кровотеч,</li> <li>• вагітність і передозування</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Основна гіпотеза, що перевірялась у цьому дослідженні, полягала в тому, чи переважав релуголікс + E2/НЕТА над плацебо щодо первинної кінцевої точки, що визначалась як частка жінок, в яких було досягнуто об'єму ВМК &lt; 80 мл і зменшення об'єму ВМК принаймні на 50% від вихідного рівня протягом останніх 35 днів лікування. Точкова оцінка та двосторонній 95% ДІ різниці в пропорціях розраховували між релуголіксом + E2/НЕТА і плацебо. Порівняння між лікуваннями проводили за допомогою методу Кохрана-Мантеля-Хензеля, стратифікованого за коефіцієнтами стратифікації рандомізації (географічний регіон і середній об'єм ВМК при скринінгу).</p> <p>Первинну кінцеву точку перевіряли при двосторонньому рівні значущості 0,05. Первинна кінцева точка вважалась досягнутою, якщо ефект від лікування, який спостерігали в групі релуголіксу + E2/НЕТА порівняно з плацебо, був статистично значущим із двостороннім значенням <math>p &lt; 0,05</math>.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Демографічні характеристики були загалом подібними між групами лікування. Середній вік (СВ) всіх пацієнтів у цьому дослідженні становив 42,1 (5,29) року, при цьому середній вік був подібним між групами лікування. Чисельно більше пацієнтів у групі релуголіксу + відстроченого E2/НЕТА мали вік &lt; 40 років порівняно з двома іншими групами лікування. Двома переважаючими расами у дослідженні були чорношкірі або афроамериканці (202 пацієнта [53,0%]) та представники європеїдної раси (157 пацієнтів [41,2%]). Більше чорношкірих пацієнтів або афроамериканців було рандомізовано до групи плацебо (74 пацієнти [57,4%]), ніж релуголіксу + E2/НЕТА та релуголіксу + відстрочений E2/НЕТА (62 пацієнти [49,6%] та 66 пацієнтів [52,0%] відповідно). Більше білих пацієнтів було рандомізовано до групи релуголіксу + E2/НЕТА (58 пацієнтів [46,4%]), ніж релуголіксу + відстрочений E2/НЕТА та плацебо (50 пацієнтів [39,4%] та 49 пацієнтів [38,0%] відповідно). Принаймні 74,0% пацієнтів у кожній групі лікування були зараховані в Північній Америці, тоді як приблизно 26,0% - за її межами.</p>
20. Результати ефективності	<p>Це дослідження досягло первинної кінцевої точки. В групі релуголіксу + E2/НЕТА 89 пацієнтів (71,20%) досягли об'єму ВМК &lt; 80 мл і зниження об'єму ВМК принаймні на 50% від вихідного рівня за останні 35 днів лікування порівняно з 19 пацієнтами (14,73%) у групі плацебо. Спостережувана різниця між двома групами становила 56,47% (95% ДІ: 46,45% до 66,49%) на користь групи релуголіксу + E2/НЕТА і була статистично значущою (<math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>У всіх підгрупах відмінності в лікуванні узгоджувались з первинним аналізом: більша частка пацієнтів, які</p>



	<p>отримували релуголікс + E2/НЕТА, відповідала визначенню респондентів, ніж пацієнтів, які отримували плацебо, як вказує точкова оцінка та нижня межа 95% ДІ для співвідношення шансів вище 1 на користь релуголіксу + E2/НЕТА порівняно з плацебо. Величина відповідей у цих підгрупах загалом відповідала спостережуваній під час аналізу первинної кінцевої точки ефективності в загальній популяції, особливо в підгрупах із більшими розмірами вибірки. Ефект від лікування був дещо вищим в решті світу, ніж у Північній Америці, та у білих пацієнтів порівняно з чорношкірими або афроамериканськими пацієнтами. Невеликі розміри вибірки в азіатських та інших расових групах ускладнювали проведення надійних порівнянь. Менші відмінності в лікуванні спостерігалися у підгрупах жінок з більшим об'ємом матки (<math>\geq 300</math> см<sup>3</sup>) порівняно з іншими підгрупами; однак співвідношення шансів (95% ДІ) у цих підгрупах все ще було на користь релуголіксу + E2/НЕТА..</p>
21. Результати безпеки	<p>У цьому дослідженні комбінована терапія релуголіксом загалом добре переносилася, і жодних проблем з безпекою виявлено не було. Частота побічних явищ, як серйозних, так і несерйозних, була загалом збалансованою між групою комбінованого лікування релуголіксом + E2/НЕТА та плацебо. Найчастішими побічними явищами були головний біль та припливи; тільки припливи спостерігалися частіше в групі релуголіксу + E2/НЕТА, ніж у групі плацебо (33,3% проти 3,9%). Як і очікувалося, вазомоторні симптоми частіше спостерігались у пацієнтів, які отримували релуголікс + відстрочений E2/НЕТА. Кісткова маса була збережена в групі комбінованого лікування релуголіксом + E2/НЕТА. Дані щодо групи релуголіксу + відстрочений E2/НЕТА вказують на те, що E2/НЕТА зменшує гіпоестрогенні симптоми, що спостерігаються при монотерапії релуголіксом, включаючи припливи та втрату МЦКТ.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Це міжнародне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази 3 для оцінки безпеки та ефективності перорального релуголіксу + E2/НЕТА протягом 24 тижнів досягло первинної кінцевої точки ефективності, тобто більшої ефективності покращення сильних менструальних кровотеч, пов'язаних з міомою матки, у порівнянні з плацебо. В групі релуголіксу + E2/НЕТА 71,20% пацієнтів досягнуто об'єму ВМК &lt; 80 мл і зменшення об'єму ВМК принаймні на 50% від вихідного рівня протягом останніх 35 днів лікування порівняно з 14,73% в групі плацебо (<math>p &lt; 0.0001</math>).</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">         Ідентифікація: (підпис)        Д-р Іштван Якубовіч        Глава Представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.» в        Україні     </p>



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 № 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Рієко (Релуголікс+естрадіол+норетистерону ацетат, 40 мг/1 мг/0,5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою)
2. Заявник	ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина
3. Виробник	<b>ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина</b> (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); <b>Патеон Інк., Канада</b> (виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) (нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	LIBERTY EXTENSION: Міжнародне, фази 3, відкрите непорівняльне довгострокове розширене дослідження ефективності та безпеки для оцінки одночасного застосування релуголіксу із низькими дозами естрадіолу та норетиндрону ацетату у жінок з сильними менструальними кровотечами, пов'язаними з міомою матки. (MVT-601-3003)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	З 05.12.2017 по 24.01.2020 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження проводилося в 149 центрах у США, Бельгії, Бразилії, Чилі, Чехії, Угорщині, Італії, Польщі та Південній Африці.
9. Кількість досліджуваних	запланована: 600 фактична: 477
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього розширеного дослідження було оцінити довгострокову ефективність та безпеку релуголіксу + E2/НЕТА протягом до 52 тижнів лікування (включаючи 24 тижні лікування під час будь-якого з вихідних досліджень - MVT-601-3001 або MVT-601-3002).
11. Дизайн клінічного випробування	Багатонаціональне відкрите непорівняльне довгострокове дослідження ефективності та безпеки, до якого реєстрували пацієнтів, які відповідали встановленим вимогам та завершили участь в одному з вихідних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень фази 3 (MVT-601-3001 або MVT-601-3002).
12. Основні критерії включення	Сильні менструальні кровотечі, пов'язані з міомою матки.



13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Релуголікс, таблетки по 40 мг, перорально, E2/НЕТА, таблетки з подвійною оболонкою по 1 мг/0,5 мг, перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Таблетки плацебо релуголіксу, перорально, та капсули плацебо E2/НЕТА, перорально.
15. Супутня терапія	Загалом 464 пацієнти (97,5%) отримували супутні лікарські засоби під час дослідження, у тому числі 160 пацієнтів (98,2%) у групі релуголіксу + E2/НЕТА, 144 пацієнти (96,6%) у групі релуголіксу + відстрочений E2/НЕТА та 160 пацієнтів (97,6%) у групі плацебо.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинною кінцевою точкою ефективності для цього дослідження була частка жінок, в яких було досягнуто об'єму ВМК (втрати менструальної кровотечі) < 80 мл та зменшення об'єму ВМК принаймні на 50% від вихідного рівня протягом останніх 35 днів лікування, що оцінювалось за методом лужного гематину (надалі - частота відповідей).
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали шляхом моніторингу таких параметрів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• небажані явища,</li> <li>• клінічні лабораторні дані,</li> <li>• КГ у 12 відведеннях,</li> <li>• життєві показники,</li> <li>• фізичні обстеження,</li> <li>• оцінки МЦКТ,</li> <li>• біопсія ендометрію,</li> <li>• картини менструальних кровотеч,</li> <li>• вагітність і передозування.</li> </ul>
18. Статистичні методи	Усі статистичні аналізи проводилися з використанням SAS® версії 9.2 або вище. У відповідних випадках змінні узагальнювали описово під час візиту. Щодо категорійних змінних, кількість та пропорції кожного можливого значення вказували у таблицях за вихідною групою лікування. Щодо безперервних змінних, у таблицях вказували кількість пацієнтів із присутніми значеннями, середнє значення, медіану, стандартне відхилення (СВ), мінімальні та максимальні значення.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні характеристики були загалом подібними до вихідних досліджень. Більшість пацієнтів мали більш пізній репродуктивний вік (40+ років), приблизно половина були чорношкірими або афроамериканцями, і більшість мали надлишкову вагу або ожиріння за ІМТ. Вихідні характеристики загальної зареєстрованої популяції узгоджувалися зі значним тягарем симптоматичної міоми матки, включаючи середній об'єм ВМК 234,33 мл, що значно перевищувало поріг 80 мл для сильної менструальної кровотечі (у деяких пацієнтів об'єм ВМК перевищував 1000 мл); анемію із середньою концентрацією гемоглобіну 11,22 г/дл; середній індексний об'єм міоми матки 81,57 см <sup>3</sup> , що перевищував мінімальний поріг, необхідний для критерії прийнятності; середній об'єм матки 409,24 см <sup>3</sup> , що перевищувало її об'єм на 12 тижні вагітності (Sheth et al. 2017).



20. Результати ефективності	<p>Оцінити довгострокову ефективність релуголіксу 40 мг 1 раз на добу разом із низькими дозами Е2 та НЕТА протягом до 52 тижнів у пацієнтів, які раніше пройшли 24-тижневий період лікування в одному з вихідних досліджень (MVT-601-3001 або MVT-601-3002), при сильних менструальних кровотечах, пов'язаних з міомою матки.</p> <p>Оцінити довгострокову ефективність релуголіксу 40 мг 1 раз на добу разом із низькими дозами Е2 та НЕТА протягом до 52 тижнів у пацієнтів, які раніше пройшли 24-тижневий період лікування в одному з вихідних досліджень (MVT-601-3001 або MVT-601-3002), з точки зору наступних показників:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Досягнення/збереження аменореї;</li> <li>– Гемоглобін;</li> <li>– Зміни тяжкості симптомів та якості життя, пов'язані з міомою матки, що оцінюється за шкалою UFS-QoL;</li> <li>- Вплив сильної менструальної кровотечі на соціальну діяльність, дозвілля та фізичну активність, що оцінюється за допомогою Опитувальника MIQ;</li> <li>– Об'єм матки;</li> <li>– Обсяг міоми матки.</li> </ul>
21. Результати безпеки	<p>Безпеку оцінювали шляхом моніторингу таких параметрів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• небажані явища,</li> <li>• клінічні лабораторні дані,</li> <li>• КГ у 12 відведеннях,</li> <li>• життєві показники,</li> <li>• фізичні обстеження,</li> <li>• оцінки МЦКТ,</li> <li>• біопсія ендометрію,</li> <li>• картини менструальних кровотеч,</li> <li>• вагітність і передозування.</li> </ul>
22. Висновок (заключення)	<p>Це багатонаціональне розширене дослідження фази 3, розроблене для оцінки довгострокової ефективності та безпеки релуголіксу + Е2/НЕТА, продемонструвало, що поліпшення симптомів сильних менструальних кровотеч, пов'язаних з міомою матки, зберігалось протягом 52 тижнів лікування. У групі релуголіксу + Е2/НЕТА, 87,73% пацієнтів досягли первинної кінцевої точки - об'єму ВМК &lt; 80 мл і зменшення об'єму ВМК принаймні на 50% від вихідного рівня протягом останніх 35 днів лікування.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<div style="text-align: center;">  <p>(підпис) Дер Іштван Якубовіч</p> <p>Глава Представництва «Ріхтер Геден Нрт.» в Україні</p> </div>
----------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



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 № 4

1. Назва лікарського засобу (за наявності -номер реєстраційного посвідчення)	Рієко (Релуголікс+естрадіол+норетистерону ацетат, 40 мг/1 мг/0,5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою)
2. Заявник	ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина
3. Виробник	<b>ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина</b> (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); <b>Патеон Інк., Канада</b> (виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) (нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Двокомпонентне відкрите рандомізоване, з двома режимами лікування, з двома послідовностями, з двома періодами, перехресне дослідження одноразової дози для оцінки впливу їжі на комбінацію фіксованих доз релуголіксу/естрадіолу/норетиндрону ацетату (40 мг/1 мг/0,5 мг) у формі таблеток у здорових жінок у постменопаузі (частина 1) та релуголікс у формі таблеток по 40 мг у здорових жінок у пременопаузі (частина 2). (MVT-601-041)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 15.05.2019 по 11.10.2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: Н/З фактична: 48
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Частина 1: Оцінити вплив їжі на дію однієї таблетки комбінації фіксованих доз (КФД) релуголіксу/Е2/НЕТА (40 мг/1 мг/0,5 мг) після прийому їжі з високим вмістом жирів. Частина 2: Оцінити вплив їжі на дію однієї таблетки релуголіксу 40 мг (рецептура Т4В) після прийому їжі з високим вмістом жирів.
11. Дизайн клінічного випробування	Двокомпонентне відкрите рандомізоване, з двома режимами лікування, з двома послідовностями, з двома періодами, перехресне дослідження одноразової дози.



12. Основні критерії включення	Здорові жінки в постменопаузі (частина 1) і здорові жінки в пременопаузі (частина 2).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Частина 1: Релуголікс/естрадіол/норетиндрону ацетат (40 мг/1 мг/0,5 мг), комбінація фіксованих доз у формі таблеток Частина 2: Релуголікс 40 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/З
15. Супутня терапія	Супутні лікарські засоби, які застосовувалися під час Частини 1 дослідження, включали ацетамінофен для 2 учасників. Супутні лікарські засоби, які застосовувалися під час Частини 2, включали мазь на основі трьох антибіотиків; лоратадин, крем з гідрокортизоном і преднізолон; ацетамінофен; ібупрофен; вітамін В, біотин, аскорбінову кислоту та колаген.
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність не була частиною дизайну дослідження.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку контролювали протягом усього дослідження шляхом повторного вимірювання життєвих показників та клінічних лабораторних аналізів, а також оцінки небажаних явищ. Учасники дослідження повертались до центру для контрольного візиту через 10 днів після прийому досліджуваного препарату на 1-й день 2-го періоду лікування.
18. Статистичні методи	<p>Лог-трансформовані фармакокінетичні параметри <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>C_{max}</math> аналізували окремо для кожної частини дослідження (Частина 1 та 2) відповідно до моделі змішаних ефектів на основі дворежимного (після прийому їжі або натще) перехресного дизайну дослідження з двома послідовностями та двома періодами. До моделі включали лише учасників з наявними фармакокінетичними параметрами для обох режимів лікування (після прийому їжі та натще). Ця модель включала лікування, послідовність та період в якості фіксованих ефектів та учасника дослідження в якості випадкового ефекту. Для кожного з лог-трансформованих фармакокінетичних параметрів (<math>AUC</math> і <math>C_{max}</math> для релуголіксу, скориговані на вихідний рівень та нескориговані <math>AUC</math> і <math>C_{max}</math> для некон'югованого E2, скориговані на вихідний рівень та нескориговані <math>AUC</math> і <math>C_{max}</math> для некон'югованого E1, скориговані на вихідний рівень та нескориговані <math>AUC</math> і <math>C_{max}</math> для загального E1, а також <math>AUC</math> і <math>C_{max}</math> для НЕТ), точкова оцінка та пов'язаний 90% довірчий інтервал (ДІ) були побудовані для різниці у лог-трансформованих середніх значеннях для наступного порівняння:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частина 1: Релуголікс/E2/НЕТА (40 мг/1 мг/0,5 мг), комбінація фіксованих доз у формі таблеток, після прийому їжі або натще;</li> <li>• Частина 2: Релуголікс, таблетки по 40 мг, після прийому їжі або натще.</li> </ul> <p>Точкові оцінки та відповідні 90% ДІ для різниць були зведені в ступінь для отримання співвідношень середньгеометричних величин, розрахованих методом найменших квадратів (ССВ; після прийому їжі/натще) і 90% ДІ за вихідною шкалою.</p>




	Крім того, був проведений непараметричний аналіз для оцінки медіанної різниці в tmax між режимами лікування після прийому їжі та натще окремо для кожної частини дослідження (Частина 1 та 2), де лікування натще було референтним режимом.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У Частині 1 дослідження середній вік учасників становив 56,9 року (діапазон: від 48 до 64 років), середній ІМТ - 26,823 кг/м <sup>2</sup> (діапазон: 22,78–29,54 кг/м <sup>2</sup> ). Усі учасниці були здоровими жінками в постменопаузі. 21 із 24 учасниць (88%) були представниками європеїдної раси; 2 з 24 (8%) - чорношкірими або афроамериканцями; і 1 з 24 (4%) - американською індіанкою або представницею корінного населення Аляски. 15 із 24 учасників (63%) були латиноамериканками, а 9 із 24 (38%) не були латиноамериканцями. У Частині 2 дослідження середній вік учасників становив 39,2 року (діапазон: від 18 до 50 років), середній ІМТ - 27,655 кг/м <sup>2</sup> (діапазон: 21,71–31,44 кг/м <sup>2</sup> ). Усі учасниці були здоровими білими латиноамериканками в пременопаузі.
20. Результати ефективності	Ефективність не була частиною дизайну дослідження.
21. Результати безпеки	Як в 1, так і в 2 Частині дослідження не було жодних примітних висновків щодо клінічних лабораторних аналізів або вимірювань життєвих показників. Повідомлень про смерть або серйозні небажані явища не було, і жодна з учасниць не припинила участь у дослідженні через небажане явище.
22. Висновок (заклучення)	Частина 1 • Після прийому КФД релуголіксу/Е2/НЕТА (40 мг/1 мг/0,5 мг) після споживання висококалорійної їжі з високим вмістом жирів загальна експозиція (AUC <sub>0-∞</sub> ) і C <sub>max</sub> релуголіксу знизилася на 38% і 55% відповідно. C <sub>max</sub> некон'югованого Е2, скоригована на вихідний рівень, знизилася на 11%. Скориговані на вихідний рівень значення AUC <sub>0-∞</sub> та C <sub>max</sub> загального Е1 знизилася на 13% та 40% відповідно. AUC <sub>0-∞</sub> НЕТ збільшилась в 1,26 рази. Скоригована на вихідний рівень AUC <sub>0-∞</sub> некон'югованого Е2 і C <sub>max</sub> НЕТ залишилися незмінними після споживання висококалорійної їжі з високим вмістом жирів. o ССВ (після прийому їжі/натще) і 90% ДІ для AUC <sub>0-∞</sub> і C <sub>max</sub> релуголіксу становили 0,6211 (0,5096, 0,7570) і 0,4535 (0,3349, 0,6140) відповідно; o ССВ і 90% ДІ для скоригованих на вихідний рівень AUC <sub>0-∞</sub> і C <sub>max</sub> некон'югованого Е2 становили 0,9799 (0,8071, 1,1896) і 0,8907 (0,7922, 1,0015) відповідно; o ССВ і 90% ДІ для скоригованих на вихідний рівень AUC <sub>0-∞</sub> та C <sub>max</sub> загального Е1 становили 0,8705 (0,8282, 0,9149) та 0,5953 (0,5438, 0,6516) відповідно; та o ССВ і 90% ДІ для AUC <sub>0-∞</sub> і C <sub>max</sub> НЕТ становили 1,2556 (1,2021, 1,3115) і 0,9568 (0,8505, 1,0765) відповідно. • Застосування однієї таблетки КФД релуголіксу/Е2/НЕТА (40 мг/1 мг/0,5 мг) натще або після споживання висококалорійної їжі з високим вмістом жирів здоровими жінками у постменопаузі було загалом безпечним і добре переносилося. Частина 2 • Після прийому релуголіксу у формі таблеток по 40 мг (рецептура Т4В) після споживання висококалорійної їжі з



високим вмістом жирів загальна експозиція ( $AUC_{0-\infty}$ ) і  $C_{max}$  релуголіксу знизились на 41% та 65% відповідно.  $CV$  ССВ (після прийому їжі/натще) і 90% ДІ для  $AUC_{0-\infty}$  і  $C_{max}$  релуголіксу становили 0,5946 (0,4890, 0,7230) і 0,3539 (0,2666, 0,4698) відповідно.

- Застосування однієї таблетки релуголіксу 40 мг (рецептура Т4В) натще або після споживання жирної висококалорійної їжі з високим вмістом жирів здоровими жінками в пременопаузі було загалом безпечним і добре переносилося.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

  
(підпис)  
Д-р Іштван Якубовіч  
Глава Представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні



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 № 5

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Рієко Релуголікс+естрадіол+норетистерону ацетат, 40 мг/1 мг/0,5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою
2. Заявник	ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина
3. Виробник	<b>ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина</b> (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); <b>Патеон Інк., Канада</b> (виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) (нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите дослідження фази 2 в паралельних групах для оцінки безпеки та ефективності ТАК-385 (релуголіксу), перорального антагоніста гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), у пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози, які потребують неoad'ювантною та ад'ювантною антиандрогенною терапією із зовнішньою дистанційною променевою терапією (ЗДПТ) (C27003).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	З 13.06.2014 по 14.12.2015 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Великобританія та США
9. Кількість досліджуваних	запланована: Н/З фактична: 108
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна мета</b> Оцінити ефективність ТАК-385 для досягнення та підтримки пригнічення активності тестостерону (<50 нг/дл [1,73 нмоль/л]). <b>Вторинні цілі</b> Оцінити безпеку та переносимість ТАК-385. Оцінити зменшення розміру передміхурової залози через 8-12 тижнів після початку застосування досліджуваного препарату. Визначити часу досягнення кастраційного рівня тестостерону (<50 нг/дл [1,73 нмоль/л] і <20 нг/дл [0,69 нмоль/л]). Визначити час відновлення рівня тестостерону (ВРТ) протягом 12 тижнів після припинення прийому ААТ. Оцінити ефективність зниження рівня ПСА, включаючи швидкість зниження через 12 тижнів, наприкінці



	<p>лікування (КЛ) (24 тижні) та рівні ПСА протягом 12 тижнів після припинення прийому досліджуваного препарату.</p> <p>Оцінити популяційну фармакокінетику ТАК-385 у пацієнтів з раком передміхурової залози.</p> <p>Визначити вплив ТАК-385 на інші ендокринні маркери.</p> <p>Оцінити якість життя (ЯЖ), пов'язану з ААТ та відновленням після ААТ за допомогою Шкали симптомів старіючих чоловіків (AMS), Опитувальника з якості життя (QLQ) C30 Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC) та EORTC-QLQ- PR25.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване відкрите дослідження фази 2 в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	Локалізований рак передміхурової залози
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Релуголікс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 40 або 80 мг, перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Дегарелікс, 20 або 40 мг/мл, підшкірно
15. Супутня терапія	Лікарські засоби, що використовувались пацієнтами, та терапевтичні процедури, що проходились ними, реєстрували в електронній ІРК від початку скринінгу до 30 днів після останньої дози ТАК-385 або 4 тижнів плюс 30 днів після останньої ін'єкції дегареліксу.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка рівня тестостерону</li> <li>• Оцінка ПСА (простат-специфічного антигену)</li> <li>• Оцінка передміхурової залози</li> <li>• Оцінка фармакокінетики</li> <li>• Оцінка фармакодинаміки</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища (НЯ) та лабораторні параметри, життєві показники, фізичні обмеження (включаючи огляд очей за допомогою щільної лампи), а також електрокардіограму в 12 відведеннях (ЕКГ) оцінювали для визначення безпеки та переносимості ТАК-385..
18. Статистичні методи	Жодних формальних статистичних відмінностей між ТАК-385 і дегареліксом не передбачали встановити та не припускали. Основною метою цього дослідження було продемонструвати тривалу кастрацію (тестостерон <50 нг/дл [1,73 нмоль/л] у > 90% пацієнтів у групі ТАК-385, починаючи з 4 тижня лікування ТАК-385 і протягом 24 тижнів терапії. Показники кастрації оцінювали з використанням двостороннього 95% ДІ. У цьому дослідженні жодних правил статистичних рішень не було.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні характеристики були подібними між групами лікування. Більшість пацієнтів були представниками європеїдної раси (89% у групі ТАК-385, 82% у групі дегареліксу), а не латиноамериканцями (95% у групі ТАК-385 і 92% у групі дегареліксу). Середній (СВ) вік пацієнтів становив 70,2 (5,65) року в групі ТАК-385 і 70,3 (6,97) року в групі дегареліксу.
20. Результати ефективності	ТАК-385 (120 мг 1 р/д з попередньою навантажувальною дозою на день 1) продемонстрував швидкі ефекти зниження рівня тестостерону, подібні до ін'єкцій навантажувальної та підтримуючої дози дегареліксу, при



цьому у більшості пацієнтів медична кастрація (тестостерон <50 нг/дл) відзначалась до закінчення 7-денного періоду лікування. Ці результати узгоджуються з механізмом дії антагонізму рецепторів ГнРГ у порівнянні зі спалахом активності тестостерону та відносно пізнім початком кастрації, пов'язаним із терапією агоністами ГнРГ.

- Ефективна кастрація досягалась та підтримувалась між візитом 1 дня 5 тижня та візитом 1 дня 25 тижня в обох групах лікування (ТАК-385: 95%; дегарелікс: 89%).

- Частка пацієнтів, в яких було досягнуто рівня тестостерону <20 нг/дл (0,69 нмоль/л) на 1 день 25 тижня в групі ТАК-385 (82%), була принаймні такою ж, як і в групі дегареліксу (68%).

- Перебіг часу, інтенсивність та загальна картина реакції ПСА (каскадні діаграми, зниження рівня ПСА на  $\geq 50\%$  або  $\geq 90\%$ , абсолютні значення та найнижчий рівень) були подібними між групами ТАК-385 і дегареліксу.

- Відсоток зменшення розміру передміхурової залози протягом 8-12 тижнів (у середньому на 25-30%) був подібним у 2 групах лікування і узгоджувався з попередніми дослідженнями неoad'ювантною ААТ.

- Після припинення лікування на 1 день 25 тижня середні значення тестостерону та пов'язані Ді були вищими в групі ТАК-385 на момент закінчення лікування, подальшого спостереження та завершення дослідження.

Вбачалося, що перебіг часу відновлення наближався до «рівноважного стану» для ТАК-385 через 8 тижнів після припинення застосування.

Для обох груп лікування загальні показники AMS мали позитивні середні відсоткові зміни від вихідного рівня понад 15% під час кожного візиту, що вказує на погіршення симптомів. Загальні середні показники AMS постійно зростали від вихідного рівня до візиту 1 дня 25 тижня і не відрізнялися суттєво між ТАК-385 та дегареліксом.

- Глобальні показники якості життя за шкалою QLQ-C30 EORTC на 1 день 25 тижня були подібними, із середніми змінами від вихідного рівня на -10,1 бала (ТАК-385) і -7,5 бала (дегарелікс). Обидва види лікування негативно впливали на кілька параметрів, вимірюваних за шкалою QLQ-PR25 EORTC, зокрема на параметр сексуальної активності та симптомів, пов'язаних з гормональним лікуванням.

- Від закінчення лікування і до завершення дослідження показники якості життя, такі як AMS та сексуальна активність, більше покращилися у групі ТАК-385, ніж дегареліксу, що відповідає спостережуваній картині відновлення рівня тестостерону.

- Спостережувані мінімальні концентрації ТАК-385 при дозі 120 мг 1 р/д досягали рівноважного стану протягом першого тижня; мінімальні концентрації протягом 24 тижнів лікування залишалися в середньому приблизно в 2 рази вище цільового рівня 4 нг/мл для ефективної кастрації.



21. Результати безпеки	<p>Більша частка пацієнтів у групі дегареліксу, ніж ТАК-385 мали будь-які НЯ (97% проти 86%), НЯ 3 ступеня або вище (11% проти 2%), НЯ 3 ступеня або вище, пов'язані з досліджуваним препаратом (3 % проти 0%) або будь-які СНЯ (8% проти 2%). Загалом у 50 пацієнтів (77%) у групі ТАК-385 та у 28 пацієнтів (74%) у групі дегареліксу виникли НЯ, пов'язані з досліджуваним препаратом. Двоє пацієнтів (3%) у групі ТАК-385 і жоден пацієнт у групі дегареліксу не мали НЯ, що обумовили зміну дози препарату. Жодних СНЯ, пов'язаних із застосуванням препарату, НЯ, що призвели до припинення застосування досліджуваного препарату, або летальних випадків у жодній з груп лікування не було.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>У цьому дослідженні 24-тижневої неoad'ювантної/ад'ювантної ААТ із ЗДПТ при локалізованому раку передміхурової залози з середнім рівнем ризику пероральний антагоніст рецепторів ГнРГ ТАК-385 (релуголікс) добре переносився та продемонстрував ефективність з точки зору швидкого досягнення та подальшої підтримки ефективною кастрації протягом 24-тижневого періоду лікування. Картини та загальна ефективність зниження рівня тестостерону були подібними та принаймні такими ж ефективними, як і при застосуванні активного препарату порівняння дегареліксу, що є зареєстрованим ін'єкційним антагоністом рецепторів ГнРГ аналогу депо-пептиду із 1-місячним курсом застосування. Після припинення лікування через 24 тижні рівень тестостерону відновлювався швидше у пацієнтів, які отримували ТАК-385. Оцінки якості життя свідчать про те, що це може забезпечити потенційну додаткову користь для пацієнтів, які отримують ААТ обмеженої тривалості.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<div style="text-align: center;">  <p>(підпис) Д-р Іштван Якубовіч Глава Представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні</p> </div>
----------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



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 № 6

1. Назва лікарського засобу (за наявності -номер реєстраційного посвідчення)	Ріско (Релуголікс+естрадіол+норетистерону ацетат, 40 мг/1 мг/0,5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою)
2. Заявник	ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина
3. Виробник	<b>ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина</b> (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); <b>Патеон Інк., Канада</b> (виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) (нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите дослідження міжлікарської взаємодії фази 1 для оцінки впливу багаторазових пероральних доз флуконазолу та аторвастатину на фармакокінетику одноразової пероральної дози ТАК-385 у здорових суб'єктів. (C27005)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 13.03.2014 по 19.04.2014 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Дослідження проводилося в одному центрі в США (Celerion, Inc [Темпі, Аризона]).
9. Кількість досліджуваних	запланована: 40 фактична: 40
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основні цілі:  Група 1: Оцінити вплив багаторазових доз флуконазолу на фармакокінетику одноразової пероральної дози ТАК-385 (релуголіксу)  Група 2: Для оцінки впливу багаторазових доз аторвастатину на фармакокінетику одноразової пероральної дози ТАК-385 (релуголіксу)  Вторинна ціль:  Додатково оцінити безпеку та переносимість одноразової дози ТАК-385, введеної здоровим суб'єктам до та після багаторазових пероральних доз флуконазолу або аторвастатину.
11. Дизайн клінічного випробування	Нерандомізоване відкрите дослідження з фіксованою послідовністю у 2 групах.
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі чоловіки або жінки.



13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Релуголікс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 40 мг, перорально Аторвастатин, таблетки по 80 мг, та флуконазол, таблетки по 200 мг, перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Це було дослідження міжлікарської взаємодії, жодного препарату порівняння не було.
15. Супутня терапія	Жоден суб'єкт не отримувал пероральних або системних супутніх лікарських засобів під час цього дослідження. У 2 суб'єктів (по 1 у кожній групі лікування) під час дослідження розвинувся свербіж, і в якості лікування вони отримували дифенгідрамін у формі 2% крему; інші суб'єкти не отримували жодного супутнього лікування.
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовно
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали за допомогою періодичних фізичних обстежень, ЕКГ у 12 відведеннях, клінічних лабораторних аналізів та моніторингу НЯ та СНЯ.
18. Статистичні методи	Демографічні та вихідні характеристики були узагальнені, включаючи стать, вік на дату надання інформованої згоди, расу, вагу, зріст та ІМТ в залежності від обставин. Описову статистику розраховували для безперервних демографічних змінних (вік, вага, зріст та ІМТ), а підрахунки частоти зводили у таблицю для категорійних демографічних змінних (стать, раса та етнічна приналежність). Жодної статистики виводу не проводилось.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середній вік (СВ) всіх суб'єктів становив 38,8 (9,72) року, від 21 до 55 років. До кожної групи лікування було включено рівну кількість чоловіків і жінок (по 10 суб'єктів [50%] в кожній). Суб'єкти були переважно білими (34 суб'єкта [85%]) та латиноамериканцями (31 суб'єкт [78%]). Демографічні показники були подібними між Групою 1 та 2.
20. Результати ефективності	Не застосовно.
21. Результати безпеки	Летальних випадків або серйозних небажаних явищ у цьому дослідженні зареєстровано не було. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Один суб'єкт вийшов з дослідження (відкликав згоду на 3 день через особисту невідкладну ситуацію) після отримання одноразової дози 40 мг ТАК-385 у 1-й день дослідження. Решта суб'єктів отримали всі дози досліджуваного препарату згідно з графіком.</li> <li>• Загалом небажані явища під час лікування були подібними для монотерапії ТАК-385 та його одночасного застосування з аторвастатином або флуконазолом. Найчастішими небажаними явищами під час лікування, які відзначались у &gt; 5% суб'єктів у групі аторвастатину або флуконазолу, були свербіж (0 [0%], 3 [15%]); папульозний висип (0 [0%], 2 [10%]); еритематозний висип (0 [0%], 3 [15%]); і укуси членистоногих (2 [10%], 1 [5%]).</li> <li>• У 3 суб'єктів виникли 4 події, які вважались пов'язаними з ТАК-385. Один суб'єкт повідомив про випадки сонливості та запаморочення, а 2 - про випадки гіпестезії, які дослідник вважав пов'язаними з ТАК-385. Усі 4 події були 1 ступеня тяжкості і не супроводжувались об'єктивними або фізикальними результатами обстеження.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Жодних клінічно значущих тенденцій з плином часу щодо лабораторних показників не відзначалось. Жодних тенденцій з плином часу щодо життєвих показників або ЕКГ не спостерігалось.</li> </ul>
22. Висновок (заклучення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Одночасне застосування одноразової дози 40 мг ТАК-385 з помірним інгібітором СУР3А флуконазолом (200 мг 1 раз на добу) призводило до помірного збільшення системної експозиції ТАК-385 (C<sub>max</sub>: 44%; AUC<sub>0-inf</sub> 19%), але не клінічно значущою мірою, якщо розглядати це в контексті загальної мінливості впливу ТАК-385.</li> <li>• Одночасне застосування одноразової дози 40 мг ТАК-385 зі слабким інгібітором СУР3А аторвастатином (80 мг 1 раз на добу) не призвело до клінічно значущої взаємодії.</li> <li>• Ці результати підтверджують відсутність значної ролі метаболізму СУР3А для активності ТАК-385.</li> <li>• Одноразові дози 40 мг ТАК-385 при застосуванні з флуконазолом чи аторвастатином або без них переносилися добре. Одночасне застосування одноразової дози 40 мг ТАК-385 з флуконазолом або аторвастатином не призводило до клінічно значущого впливу на профіль безпеки ТАК-385 порівняно з монотерапією ТАК-385. Жодних нових сигналів безпеки не спостерігалось.</li> </ul>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<div style="text-align: center;">         _____        (підпис)        Д-р Іштван Якубовіч        Глава Представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні     </div>
----------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



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 № 7

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Рієко (Релуголікс+естрадіол+норетистерону ацетат, 40 мг/1 мг/0,5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою)
2. Заявник	ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина
3. Виробник	<b>ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина</b> (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); <b>Патеон Інк., Канада</b> (виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) (нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Двокомпонентне відкрите, з фіксованою послідовністю, з двома періодами, перехресне дослідження для оцінки впливу вориконазолу на фармакокінетику релуголіксу у здорових дорослих чоловіків та жінок. (MVT-601-043)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	з 18.02.2019 по 23.04.2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 32 фактична: 32
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою було оцінити вплив вориконазолу на фармакокінетику релуголіксу після одночасного застосування релуголіксу та вориконазолу.  Вторинні цілі: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Охарактеризувати концентрації вориконазолу та метаболіту N-оксиду у рівноважному стані.</li> <li>• Оцінити безпеку та переносимість після застосування релуголіксу окремо та при одночасному застосуванні релуголіксу та вориконазолу здоровими дорослими чоловіками та жінками.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Двокомпонентне відкрите, з фіксованою послідовністю, з двома періодами, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі чоловіки та жінки
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Релуголікс, таблетки по 40 мг та 120 мг, перорально Вориконазол, таблетки 200 мг, перорально



14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Жодного препарату порівняння не було.
15. Супутня терапія	Ацетамінофен у дозах $\leq 2$ г/добу дозволялось використовувати в будь-який час впродовж дослідження. За потреби також можна було приймати антигістамінні та протинабрякові засоби, що не здійснюють ефекту седатії. Інші супутні препарати розглядалися в кожному окремому випадку дослідником відповідно до медичної потреби за консультацією з медичним координатором. Використання супутніх препаратів реєстрували в електронній ІРК, включаючи назву, дози, дати, час та причину.
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовно
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку контролювали протягом усього дослідження шляхом повторного вимірювання життєвих показників та клінічних лабораторних аналізів, а також оцінки небажаних явищ. Учасники дослідження повертались до центру приблизно через 10 днів після останньої дози досліджуваного препарату під час 2-го періоду лікування для контрольного візиту.
18. Статистичні методи	Лог-трансформовані фармакокінетичні параметри ( $AUC_{0-\infty}$ , $AUC_{0-t}$ і $C_{max}$ ) для релуголіксу аналізували окремо для кожної частини дослідження (Частина 1 та 2) відповідно до моделі змішаних ефектів із режимом лікування в якості фіксованого ефекту та учасників в якості випадкового ефекту, точкова оцінка та відповідний 90% ДІ для якої співпадають із результатами, отриманими за допомогою двох односторонніх парних t-критеріїв (якщо вказані межі еквівалентності). Точкові оцінки та відповідні 90% ДІ для різниць за логарифмічною шкалою були зведені в ступінь для отримання ССВ (одночасне застосування [вориконазол + релуголікс]/релуголікс окремо) та 90% ДІ за вихідною шкалою. Також реєстрували CV% між суб'єктами та всередині суб'єкта за моделлю змішаних ефектів. До моделі включали лише учасників із наявними результатами параметрів як для одночасного застосування (вориконазол + релуголікс), так і для релуголіксу окремо.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Більшість учасників були жінками (81,3%), білими (93,8%) та були латиноамериканцями (87,5%). Середній вік становив 41,3 року і коливався від 20 до 56 років. Середній ІМТ становив 27,21 кг/м <sup>2</sup> , і всі учасники дослідження мали ІМТ $\leq 30$ кг/м <sup>2</sup> .
20. Результати ефективності	Не застосовно.
21. Результати безпеки	Частина 1 Загалом у Частині 1 дослідження 11 із 16 учасників (68,8%) повідомили про 20 небажаних явищ. Майже всі небажані явища оцінювались дослідником як легкі або помірні, за винятком 1 серйозного випадку, який був оцінений як тяжкий. Всі небажані явища під час 2-го періоду лікування спостерігались або після застосування вориконазолу окремо, або одночасного застосування релуголіксу 40 мг і вориконазолу, і дослідник вважав, що вони пов'язані з прийомом препарату. Один учасник повідомив про такі небажані явища, що представляють клінічний інтерес, як підвищення АЛТ (ступінь 2/помірний) і АСТ (ступінь 2/помірний) після одночасного застосування релуголіксу 40 мг та вориконазолу. Один учасник повідомив про серйозне небажане явище у формі гострого холециститу (3 ступеня/тяжкий) після одночасного застосування релуголіксу 40 мг та вориконазолу. Жодних смертей або небажаних явищ, що призвели до припинення лікування, зареєстровано не було.



	<p>Частина 2</p> <p>Загалом у Частині 2 дослідження 12 із 16 учасників (75,0%) повідомили про 19 небажаних явищ. Усі небажані явища оцінювались дослідником як легкі або помірні, мали тимчасовий характер і минули без втручання. Всі небажані явища під час 2-го періоду лікування спостерігались або після застосування вориконазолу окремо, або одночасного застосування релуголіксу 40 мг і вориконазолу, і дослідник вважав, що вони пов'язані з прийомом препарату.</p> <p>Жодних смертей, серйозних небажаних явищ або небажаних явищ, що призвели до припинення лікування, зареєстровано не було.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Частина 1 (релуголікс 40 мг):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Після одночасного застосування релуголіксу з вориконазолом, сильним інгібітором СYP3A4, спостерігалось помірне та змінне збільшення експозиції релуголіксу, яке не вважалося клінічно значущим.</li> <li>• Загалом, застосування одноразової дози 40 мг релуголіксу та вориконазолу 400 мг 1 раз на 12 год. x 1 день і 200 мг 1 раз на 12 год. x 12 днів із одночасним застосуванням релуголіксу 40 мг на день 8 здоровими дорослими чоловіками та жінками, як правило, було безпечним і добре переносилось.</li> </ul> <p>- Повідомлялося про оборотне несерйозне підвищення рівня трансаміназ 2 ступеня (АЛТ та АСТ) у <math>\geq 3</math> рази від верхньої межі норми (зареєстроване у протоколі небажане явище, що становить клінічний інтерес) після одночасного застосування релуголіксу під час 2-го періоду лікування. Ця подія розцінювалась дослідником як пов'язана з прийомом препарату і призвела до відміни досліджуваного препарату.</p> <p>Частина 2 (релуголікс 120 мг):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Після одночасного застосування релуголіксу з вориконазолом, сильним інгібітором СYP3A4, спостерігалось помірне та змінне збільшення експозиції релуголіксу, яке не вважалося клінічно значущим.</li> <li>• Застосування одноразової дози 120 мг релуголіксу та вориконазолу 400 мг 1 раз на 12 год. x 1 день і 200 мг 1 раз на 12 год. x 12 днів із одночасним застосуванням релуголіксу 120 мг на день 8 здоровими дорослими чоловіками та жінками, як правило, було безпечним і добре переносилось.</li> </ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">         (підпис)        Д-р Іштван Якубовіч        Голова Представництва «Ріхтер Геден Нрт.» в Україні     </p>



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 № 8

1. Назва лікарського засобу (за наявності -номер реєстраційного посвідчення)	Ріско (Релуголікс+естрадіол+норетистерону ацетат, 40 мг/1 мг/0,5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою)
2. Заявник	ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина
3. Виробник	<b>ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина</b> (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); <b>Патеон Інк., Канада</b> (виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) (нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Двокомпонентне відкрите, з фіксованою послідовністю, з двома періодами, перехресне дослідження для оцінки впливу релуголіксу на фармакокінетику мідазоламу у здорових дорослих чоловіків та жінок. <b>(MVT-601-044)</b>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 14.03.2019 по 24.07.2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження проводилось в одному центрі в Сполучених Штатах Америки.
9. Кількість досліджуваних	запланована: 24 фактична: 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити впливу релуголіксу на фармакокінетичні параметри мідазоламу після одночасного застосування релуголіксу та мідазоламу.</li> </ul> Вторинні цілі: <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити фармакокінетику релуголіксу в рівноважному стані після щоденного прийому протягом 14 днів.</li> <li>Оцінити безпеку та переносимість одноразового введення мідазоламу окремо та після багаторазового застосування у здорових дорослих чоловіків і жінок (Частина 1) та у здорових дорослих чоловіків (Частина 2).</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Двокомпонентне відкрите, з фіксованою послідовністю, з двома періодами, перехресне дослідження.



12. Основні критерії включення	Здорові дорослі чоловіки та жінки
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Релуголікс, таблетки по 40 мг, та Релуголікс, таблетки по 120 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно
15. Супутня терапія	Мідазоламу гідрохлорид, сироп по 2 мг/мл
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовно
17. Критерії оцінки безпеки	Фізичні обстеження, вимірювання життєвих показників, клінічні лабораторні аналізи, ЕКГ та небажані явища.
18. Статистичні методи	Натуральні-лог (ln)-трансформовані AUC <sub>0-∞</sub> , AUC <sub>0-t</sub> та C <sub>max</sub> для мідазоламу аналізували за допомогою моделі дисперсійного аналізу (ANOVA) з режимом лікування (мідазолам окремо або одночасне застосування мідазоламу та релуголіксу) в якості фіксованого ефекту. Точкові оцінки співвідношення середньгеометричних величин, розрахованого методом найменших квадратів (ССВ; одночасне застосування [мідазолам + релуголікс]/мідазолам окремо) та пов'язані 90% довірчі інтервали (ДІ) для AUC <sub>0-∞</sub> , AUC <sub>0-t</sub> і C <sub>max</sub> мідазоламу були надані для порівняння.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У Частині 1 дослідження середній вік учасників становив 41,2 року (діапазон: від 29 до 58 років), середній ІМТ - 26,2 кг/м <sup>2</sup> (діапазон: 22,3–29,9 кг/м <sup>2</sup> ). Учасники були здоровими чоловіками (25%) та жінками (75%). Усі учасники були представниками європеїдної раси; 9 з 12 (75%) були латиноамериканцями.
20. Результати ефективності	Не застосовно.
21. Результати безпеки	Як в 1, так і в 2 частині дослідження не було примітних результатів вимірювання життєвих показників. За винятком підвищення АЛТ та АСТ у 1 учасника у Частині 2 дослідження, клінічно значущих змін у результатах клінічних лабораторних аналізів не спостерігалось. Жодних смертей, серйозних небажаних явищ або припинення лікування через небажані явища в Частині 1 або 2 цього дослідження зареєстровано не було.
22. Висновок (заключення)	Слабкий індуктивний вплив релуголіксу на опосередкований СYP3A метаболізм, яв вбачається, не залежить від дози і не вважається клінічно значущим.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

  
 (підпис)  
Д-р Іштван Якубовіч  
 Глава Представництва «Ріхтер Геден Нрт.» в Україні



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 № 9

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Рієко Релуголікс+естрадіол+норетистерону ацетат, 40 мг/1 мг/0,5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
2. Заявник	ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина
3. Виробник	<b>ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина</b> (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); <b>Патеон Інк., Канада</b> (виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) (нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Двокомпонентне відкрите, з фіксованою послідовністю, з двома періодами, перехресне дослідження для оцінки впливу релуголіксу на фармакокінетику розувастатину у здорових дорослих чоловіків та жінок. (MVT-601-045)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 13.05.2019 по 31.07.2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження проводилось в одному центрі в Сполучених Штатах Америки.
9. Кількість досліджуваних	запланована: 24 фактична: 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: Оцінити впливу релуголіксу на фармакокінетику розувастатину після одночасного застосування релуголіксу та розувастатину. Вторинні цілі: Оцінити фармакокінетику релуголіксу в рівноважному стані після щоденного прийому протягом 14 днів. Оцінити безпеку та переносимість одноразового застосування розувастатину окремо та при одночасному застосуванні з релуголіксом після прийому релуголіксу 1 раз на добу протягом 14 днів у здорових дорослих чоловіків та жінок.
11. Дизайн клінічного випробування	Двокомпонентне відкрите, з фіксованою послідовністю, з двома періодами, перехресне дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі чоловіки та жінки
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Релуголікс, таблетки по 40 мг, та Релуголікс, таблетки по 120 мг, перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно




15. Супутня терапія	Розувастатин, таблетки по 10 мг, перорально
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовно
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Повний фізичний огляд включав, як мінімум, оцінку серцево-судинної, дихальної, шлунково-кишкової та неврологічної систем, щитовидної залози, голови, очей, вух, носа й горла, і шкіри. Зріст та вагу також вимірювали та реєстрували лише під час скринінгового візиту.</p> <p>Короткий фізичний огляд включав, як мінімум, оцінку стану шкіри, легенів, серцево-судинної системи та живота (печінка та селезінка).</p> <p>Спрямовані на симптоми фізичні обстеження, проведені на розсуд головного дослідника або співдослідника під час дослідження, були зосереджені на симптомах, повідомлених учасниками, для оцінки клінічно значущих змін у порівнянні з вихідним рівнем.</p>
18. Статистичні методи	<p>Натуральні-лог (ln)-трансформовані AUC<sub>0-∞</sub>, AUC<sub>0-t</sub> та C<sub>max</sub> для розувастатину аналізували за допомогою моделі дисперсійного аналізу (ANOVA) з режимом лікування (розувастатин окремо або одночасне застосування розувастатину та релуголіксу) в якості фіксованого ефекту. Точкові оцінки співвідношення середньгеометричних величин, розрахованого методом найменших квадратів (ССВ; одночасне застосування [розувастатин + релуголікс]/розувастатин окремо) та пов'язані 90% довірчі інтервали (ДІ) для AUC<sub>0-∞</sub>, AUC<sub>0-t</sub> і C<sub>max</sub> розувастатину були надані для порівняння.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>У Частині 1 дослідження учасники були здоровими жінками (67%) і чоловіками (33%), середній вік становив 41,3 року (діапазон: від 23 до 58 років), середній ІМТ - 26,4 кг/м<sup>2</sup> (діапазон: 21,9 до 30,5 кг/м<sup>2</sup>). Учасники були здоровими жінками (67%) та чоловіками (33%). Усі учасники були представниками європеїдної раси; всі були латиноамериканцями.</p>
20. Результати ефективності	Не застосовно.
21. Результати безпеки	<p>Загалом, застосування одноразової дози 10 мг розувастатину окремо та застосування релуголіксу 120 мг один раз на добу протягом 17 днів із одночасним застосуванням розувастатину 10 мг на 15-й день здоровим дорослим чоловікам, як правило, було безпечним і добре переносилося. 3 з 12 учасників повідомили про несерйозне безсимптомне та оборотне підвищення рівнів трансаміназ і ГГМ. У 2 учасників підвищення оцінювалось як легке (1 ступінь/легкий), а в 1 учасника - як тяжке (3 ступінь/тяжкий) і відповідало визначеним у протоколі критеріям небажаних явищ, що представляють клінічний інтерес (АЛТ або АСТ ≥ 3х ВМН). Підвищення рівнів трансаміназ та ГГТ у всіх 3 учасників розцінювалось дослідником як можливо пов'язане з розувастатином та релуголіксом. Загалом спостерігалось дещо більше зниження експозиції розувастатину при одночасному застосуванні з релуголіксом після прийому доз 120 мг порівняно з дозами релуголіксу 40 мг один раз на добу протягом 14 днів.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Було дещо більше зниження експозиції розувастатину при одночасному застосуванні з релуголіксом після застосування доз 120 мг порівняно з дозами релуголіксу 40 мг один раз на день протягом 14 днів.</p>



Загальна безпека та переносимість після застосування одноразової дози 10 мг розувастатину окремо або застосування релуголіксу 40 мг чи 120 мг один раз на добу протягом 17 днів із одночасним прийомом розувастатину 10 мг на 15-й день були подібними, зауважуючи що 3 з 12 учасників повідомили про оборотне підвищення рівнів трансаміназ і ГГТ при застосуванні дози релуголіксу 120 мг, тоді як жоден з 12 учасників не повідомив про таке підвищення при застосуванні дози релуголіксу 40 мг.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)  
Д-р Іштван Якубович  
Глава Представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні





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 № 10

1. Назва лікарського засобу (за наявності -номер реєстраційного посвідчення)	Рієко (Релуголікс+естрадіол+норетистерону ацетат, 40 мг/1 мг/0,5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою)
2. Заявник	ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина
3. Виробник	<b>ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина</b> (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); <b>Патеон Інк., Канада</b> (виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) (нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, з фіксованою послідовністю, з двома періодами, перехресне дослідження лікарської взаємодії для оцінки впливу релуголіксу на фармакокінетику естрадіолу та норетиндрону у здорових жінок в постменопаузі. <b>(MVT-601-039)</b>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 19.10.2018 по 06.12.2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 24 фактична: 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити вплив релуголіксу на фармакокінетичні параметри некон'югованого E2, загального E1 та HET після одночасного застосування релуголіксу та E2/HETA.</li> </ul> Вторинні цілі: <ol style="list-style-type: none"> <li>Оцінити вплив релуголіксу на фармакокінетичні параметри некон'югованого E1 після одночасного застосування релуголіксу та E2/HETA</li> <li>Оцінити вплив релуголіксу на фармакокінетичні параметри естрогену сульфату (E1S) після одночасного застосування релуголіксу та E2/HETA</li> <li>Оцінити фармакокінетику релуголіксу в рівноважному стані (після застосування 1 раз на добу протягом 14 днів)</li> </ol>




	4. Оцінити безпеку та переносимість одноразової дози E2/НЕТА окремо та після багаторазового застосування релуголіксу у здорових жінок у постменопаузі.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, з фіксованою послідовністю, з двома періодами, перехресне дослідження лікарської взаємодії.
12. Основні критерії включення	Здорові жінки в постменопаузі.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лікування А: E2/НЕТА (1 мг/0,5 мг), таблетки. Лікування В: Одночасне застосування E2/НЕТА (1 мг/0,5 мг), таблетки, та релуголіксу 40 мг.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Лікування А: E2/НЕТА (1 мг/0,5 мг), таблетки. Лікування В: Одночасне застосування E2/НЕТА (1 мг/0,5 мг), таблетки, та релуголіксу 40 мг.
15. Супутня терапія	Ацетамінофен у дозах $\leq 2$ г/добу дозволялось використовувати в будь-який час впродовж дослідження. За потреби також можна було приймати антигістамінні та протинабрякові засоби, що не здійснюють ефекту седатії. Інші супутні препарати розглядалися в кожному окремому випадку дослідником відповідно до медичної потреби за консультацією з медичним координатором. Використання супутніх препаратів реєстрували в електронній ІРК, включаючи назву, дози, дати, час та причину.
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовно
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку та переносимість релуголіксу оцінювали, зокрема, шляхом фізичних обстежень, вимірювань життєвих показників, ЕКГ в 12 відведеннях, клінічних лабораторних аналізів та повідомлення про небажані явища.
18. Статистичні методи	Лог-трансформовані фармакокінетичні параметри (скориговані на вихідний рівень та нескориговані AUC <sub>0-∞</sub> , AUC <sub>0-t</sub> і C <sub>max</sub> для некон'югованого E2, некон'югованого E1, загального E1 і E1S; AUC <sub>0-∞</sub> , AUC <sub>0-t</sub> і C <sub>max</sub> для НЕТ) аналізували за допомогою моделі змішаних ефектів з режимом лікування в якості фіксованого ефекту та учасника в якості випадкового ефекту. Точкові оцінки та відповідні 90% ДІ для різниць за логарифмічною шкалою були зведені в ступінь для отримання ССВ (одночасне застосування [релуголікс + E2/НЕТА]/окремо E2/НЕТА) та 90% ДІ за вихідною шкалою. Також реєстрували CV% всередині суб'єкта за моделлю змішаних ефектів. До моделі включали лише учасників із наявними результатами параметрів як для одночасного застосування (релуголікс + E2/НЕТА), так і для E2/НЕТА окремо.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Усі учасники були жінками в постменопаузі; середній вік становив 57,3 року (діапазон: від 48 до 65 років), середній ІМТ - 27,83 кг/м <sup>2</sup> (діапазон від 22,5 до 29,9 кг/м <sup>2</sup> ). Більшість учасників були представниками європеїдної раси (23 з 24 [95,8%]) та латиноамериканцями (20 з 24 [83,3%]).
20. Результати ефективності	Не застосовно.
21. Результати безпеки	Загалом 15 з 24 учасників (62,5%) повідомили про 35 небажаних явищ. Всі небажані явища оцінювались як легкі (ступінь 1/легкий), були тимчасовими за характером та минули до кінця дослідження. З усіх небажаних явищ 32, зареєстровані у 13 учасників, розцінювались дослідником як пов'язані з прийомом препарату.



<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Після одночасного застосування E2/НЕТА (1 мг/0,5 мг; Activella) з релуголіксом, після прийому релуголіксу 40 мг один раз на добу протягом 14 днів, спостерігалось невелике зниження пов'язаних з експозицією фармакокінетичних параметрів (AUC і C<sub>max</sub>) для некон'югованого E2 та інших пов'язаних з естрогеном кінцевих точок (некон'югований та загальний E1 та E1S); суттєвих відмінностей в експозиції НЕТ виявлено не було. За винятком скоригованої на вихідний рівень AUC<sub>0-∞</sub> для E2 та скоригованої на вихідний рівень C<sub>max</sub> для E1S, 90% ДІ для співвідношень середньгеометричних величин, розрахованих методом найменших квадратів (ССВ) (одночасне застосування [E2/НЕТА + релуголікс]/E2/НЕТА окремо) для всіх інших кінцевих точок для некон'югованого E2, некон'югованого та загального E1, E1S та НЕТ були в межах від 0,8000 до 1,2500, що відповідало критерію прийнятності, який використовувався для виключення міжлікарської взаємодії. Хоча нижня межа 90% ДІ для ССВ для скоригованої на вихідний рівень AUC<sub>0-∞</sub> некон'югованого E2 була нижче 0,8000, зниження є відносно невеликим (19%) і не вважається клінічно значущим, зокрема в контексті програми розробки релуголіксу. Що стосується скоригованої на вихідний рівень C<sub>max</sub> для E1S, спостережуване невелике зниження (17%) навряд чи є клінічно значущим, оскільки E1S являє собою пул естрогенів, для якого AUC, ймовірно, є кращим показником фізіологічних ефектів.</p> <p>Після застосування релуголіксу (40 мг) один раз на добу рівноважний стан досягався на 12 день.</p> <p>Застосування одноразової дози E2/НЕТА (1 мг/0,5 мг; Activella) окремо або релуголіксу 40 мг один раз на добу протягом 17 днів (день 1-17) з одночасним прийомом E2/НЕТА (1 мг /0,5 мг; Activella) на 15 день у здорових дорослих жінок у постменопаузі, як правило, було безпечним і добре переносилося.</p>
----------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

  
 (підпис)  
 Д-р Іштван Якубовіч  
 Глава Представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні



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 № 11

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Рієко (Релуголікс+естрадіол+норетистерону ацетат, 40 мг/1 мг/0,5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою)
2. Заявник	ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина
3. Виробник	<b>ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина</b> (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); <b>Патеон Інк., Канада</b> (виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) (нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження для визначення впливу рифампіну на фармакокінетику релуголіксу у здорових дорослих суб'єктів. <b>(MVT-601-1004)</b>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	з 16.01.2017 по 21.03.2017 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження проводилось в одному центрі в Сполучених Штатах Америки.
9. Кількість досліджуваних	запланована: 18 фактична: 18
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою було порівняти параметри фармакокінетики в плазмі одноразової пероральної дози релуголіксу окремо та після перорального прийому повторних доз рифампіну. Вторинною метою було визначити безпеку та переносимість одноразової пероральної дози релуголіксу окремо та після перорального прийому повторних доз рифампіну.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите перехресне дослідження міжлікарської взаємодії з однією послідовністю
12. Основні критерії включення	Суб'єкт мав право на включення в це дослідження тільки в тому випадку, якщо застосовувалися всі наступні критерії: 1. Був здоровий, як визначив відповідальний і досвідчений дослідник на підставі медичного обстеження, що включає історію хвороби, медичний огляд, лабораторні аналізи і кардіомоніторинг. 2. Чоловік або жінка віком від 18 до 55 років включно на момент підписання інформованої згоди. 3. Суб'єкт чоловічої статі був готовий дотримуватися вимог щодо контрацепції 4. Жінка мала право брати участь, якщо вона була: - не репродуктивного віку



	<p>- репродуктивного віку і погодилася використовувати один з методів контрацепції</p> <p>5. Маса тіла <math>\geq 50</math> кг для чоловіків та <math>\geq 45</math> кг для жінок та індекс маси тіла в діапазоні 18,5-32,0 кг/м<sup>2</sup> (включно).</p> <p>6. Здатний дати письмову інформовану згоду.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Релуголікс, таблетки по 40 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Рифампін, капсули по 300 мг /600 мг (2 капсули), перорально
15. Супутня терапія	<p>Ацетамінофен у дозах &lt; 2 г/добу дозволялось використовувати в будь-який час впродовж дослідження. За потреби також можна було приймати антигістамінні та протинабрякові засоби, що не здійснюють ефекту седатії.</p> <p>Інші супутні препарати розглядалися в кожному окремому випадку дослідником відповідно до медичної потреби за консультацією з директором дослідження.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовно
17. Критерії оцінки безпеки	Симптоми та ознаки, життєві показники, ЕКГ, клінічні лабораторні аналізи та небажані явища.
18. Статистичні методи	<p>Концентрації релуголіксу в плазмі крові визначалися біоаналітичною лабораторією (QPS, Ньюарк, DE) з використанням валідованої аналітичної процедури (рідинна хроматографія/тандемна мас-спектрометрія [LC/MS MS]).</p> <p>Вплив рифампіцину на фармакокінетику релуголіксу в плазмі крові аналізували за допомогою моделі змішаного ефекту, в якій лікування розглядалося як фіксований ефект, а суб'єкт - як випадковий ефект. Параметри фармакокінетики були перетворені в природний логарифм перед аналізом. Геометричні коефіцієнти найменших квадратів і 90% довірчі інтервали (ДІ) оцінювали між лікуванням релуголіксом + рифампін (тест) та лікуванням лише релуголіксом (порівняння) для AUC<sub>0-∞</sub>, AUC<sub>0-T</sub> та C<sub>max</sub> шляхом обчислення експоненціальних середніх відмінностей та відповідних 90% довірчих інтервалів (ДІ).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Медіанний вік учасників цього дослідження становив 32,5 року (діапазон від 19 до 55 років). Більшість суб'єктів були чоловіками (13 з 18 [72,2%]), переважно білими (14 із 18 суб'єктів [77,8%]), а етнічна приналежність рівномірно розподілялась між латиноамериканцями та не латиноамериканцями (по 9 із 18 суб'єктів [50,0 %]).</p>
20. Результати ефективності	Не застосовно.
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тяжкі небажані явища під час лікування, серйозні небажані явища або смерть під час дослідження не реєструвались.</li> <li>• Загалом, кількість та частота небажаних явищ під час лікування були подібними після одноразового перорального прийому релуголіксу 40 мг і після одночасного прийому одноразової дози релуголіксу 40 мг з рифампіном 600 мг 1 раз на добу з наступним прийомом рифампіну 600 мг 1 раз на добу протягом 4 днів, але були найбільшimi після прийому рифампіну 600 мг раз на добу протягом 7 днів.</li> <li>• Оцінки безпеки, включаючи життєві показники, фізичні обстеження, клінічні лабораторні аналізи та дані ЕКГ були загалом непримітними.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повідомлялося про один випадок вагітності у партнерки; зачаття відбулось приблизно через 2 місяці після останньої дози релуголіксу та рифампіну.</li> </ul>
22. Висновок (заклучення)	<p>У цій популяції з 18 здорових чоловіків і жінок, які отримували релуголікс 40 мг окремо, релуголікс 40 мг одночасно з рифампіном 600 мг і рифампін 600 мг окремо, дані дослідження підтверджують наступні висновки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• середня геометрична Стах релуголіксу була на 23% нижчою, а AUC<sub>0-∞</sub> на 55% нижчою при попередньому лікуванні та одночасному застосуванні з рифампіном порівняно з релуголіксом окремо.</li> <li>• період напіввиведення релуголіксу був подібним при попередньому лікуванні та без нього, та при одночасному застосуванні з рифампіном.</li> </ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<div style="text-align: center;">         _____        (підпис)  <b>Д-р Іштван Якубовіч</b>  <u>Глава Представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні</u> </div> 



## 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 № 12


1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Рієко (Релуголік+естрадіол+норетистерону ацетат, 40 мг/1 мг/0,5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою)
2. Заявник	ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина
3. Виробник	<b>ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина</b> (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); <b>Патеон Інк., Канада</b> (виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) (нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите дослідження фази 1 для оцінки фармакокінетики міжлікарської взаємодії між кількома дозами ТАК-385 та панеллю субстратів цитохрому Р-450, введеними одночасно здоровим добровольцям. (ТАК-385-102)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	з 28.07.2008 по 29.08.2008 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження проводилось в одному центрі в Сполучених Штатах Америки.
9. Кількість досліджуваних	запланована: 16 фактична: 16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основною метою</u> цього дослідження було оцінити вплив багаторазових доз ТАК-385 (20 мг) на фармакокінетичні профілі ключових маркерних субстратів ізоферменту цитохрому Р-450 (СYP) (кофеїн, толбутамід, декстрометорфан і мідазолам) та їх метаболітів при одночасному прийомі у формі суміші лікарських засобів. <u>Вторинною метою</u> цього дослідження було оцінити безпеку та переносимість багаторазових доз ТАК-385 при застосуванні окремо та у присутності суміші лікарських засобів у здорових суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите дослідження фази 1 з однією послідовністю
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі чоловіки та жінки



13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Релуголікс, таблетки по 20 мг, перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно
15. Супутня терапія	Суміш лікарських засобів Indiana Кофеїн, таблетки по 200 мг, перорально Декстрометорфан, гелеві капсули по 30 мг, перорально Мідазолам, розчин 4 мг, перорально Толбутамід, таблетки по 500 мг, перорально
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовно
17. Критерії оцінки безпеки	Дані фізичних обстежень, вимірювання життєвих показників, ЕКГ у 12 відведеннях, клінічні лабораторні аналізи та моніторинг небажаних явищ використовувались для моніторингу безпеки. Зведені статистичні дані використовувались для аналізу небажаних явищ, змінних лабораторних аналізів та життєвих показників.
18. Статистичні методи	Змішана модель дисперсійного аналізу використовувалась для оцінки еквівалентності між фармакокінетичними профілями на 1 та 10 день для кожного маркерного субстрату СYP. Аналіз ТАК-385 в рівноважному стані проводили з використанням натуральних логарифмів Strough за допомогою змішаної моделі дисперсійного аналізу. Усі оцінки безпеки були представлені в переліках даних та узагальнені з використанням описової статистики, коли це вважалося доречним.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Учасники були здоровими жінками (10) та чоловіками (6); середній вік становив 34,9 року, середня вага - 72,04 кг. Було зараховано 12 представників європеїдної раси і 4 афроамериканців.
20. Результати ефективності	Не застосовно.
21. Результати безпеки	Загалом 11 з 16 суб'єктів (68,8%) повідомили про 24 небажані явища під час дослідження. З 11 суб'єктів, в яких розвинулись небажані явища, 9 мали одне або більше небажаних явищ, які вважались можливо, ймовірно або точно пов'язаними з досліджуваним препаратом. Серйозні небажані явища або смерть під час дослідження не реєструвались. Усі повідомлені небажані явища оцінювались як легкі.
22. Висновок (заклучення)	Багаторазові дози ТАК-385 (20 мг 1 раз на добу) протягом 7 днів не мають клінічно значущого впливу на фармакокінетичні профілі ключових субстратів ізоферменту СYP (кофеїн [1A2], толбутамід [2C9], декстрометорфан [2D6] та мідазолам [3A]) та їх метаболітів при одночасному прийомі у формі суміші лікарських засобів.  Багаторазові дози ТАК-385 при застосуванні окремо та у присутності суміші лікарських засобів у здорових суб'єктів добре переносилися. Усі небажані явища були легкими, і жоден суб'єкт не вибув з дослідження. Жодних клінічно значущих змін у



	<p>результатах лабораторних аналізів, життєвих показниках або ЕКГ не було.</p> <p>Зважаючи на незначний ступінь фармакокінетичних взаємодій, які спостерігалися в цьому дослідженні між ТАК-385 і субстратами ізоферменту СYP у суміші лікарських засобів, ТАК-385 навряд чи виявить клінічно значущі фармакокінетичні взаємодії з іншими субстратами СYP 1A2, 2C9, 2D6 і 3A4.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) <u>Д-р Іштван Якубовіч</u> <u>Глава Представництва «Ріхтер Гедеон Норт.» в Україні</u>
----------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



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 № 13

1. Назва лікарського засобу (за наявності -номер реєстраційного посвідчення)	Рієко (Релуголікс+естрадіол+норетистерону ацетат, 40 мг/1 мг/0,5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою)
2. Заявник	ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина
3. Виробник	<b>ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина</b> (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); <b>Патеон Інк., Канада</b> (виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) (нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване, з послідовними панелями, дослідження підвищення одноразової та багаторазових доз для оцінки впливу ТАК-385 (релуголіксу) на безпеку, переносимість, фармакокінетику та фармакодинаміку у здорових жінок у пременопаузі. <b>(ТАК-385/CPH-001)</b>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 29.08.2007 по 12.08.2008 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження проводилось в одному центрі в Японії.
9. Кількість досліджуваних	запланована: 144 фактична: 169
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою дослідження було оцінити безпеку, фармакокінетику та фармакодинамічні ефекти ТАК-385 (релуголіксу) у здорових дорослих японок у пременопаузі після одноразових та 14-денних повторних (один раз на добу) пероральних доз подвійним сліпим плацебо-контрольованим способом. Крім того, вплив їжі на безпеку та фармакокінетику ТАК-385 (релуголіксу) визначали перехресним способом.
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване відкрите дослідження однієї/повторних доз в паралельних групах
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі японки у пременопаузі



13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Релуголікс, таблетки від 1 мг до 80 мг, перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо
15. Супутня терапія	Будь-які рецептурні та безрецептурні препарати, вітаміни, китайські рослинні препарати та добавки (включаючи звіробій, корейський женьшень, кава-каву, гінкго та мелатонін) були заборонені за 28 днів до початку застосування досліджуваного препарату і до завершення періоду спостереження після дослідження на кожному етапі. При цьому вищезазначені засоби дозволялись на розсуд головного дослідника або співдослідника для лікування небажаних явищ тощо. Крім того, дозволялось одноразове застосування ацетамінофену при альгоменореї тощо.
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовно
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, життєві показники, маса тіла, ЕКГ, офтальмологічне обстеження та лабораторні аналізи.
18. Статистичні методи	Описову статистику використовували для узагальнення безперервних даних життєвих показників, маси тіла, результатів ЕКГ у 12 відведеннях, офтальмологічних параметрів та змінних лабораторних аналізів. Також узагальнювали зміни порівняно з вихідним рівнем. Відповідні категоріальні дані підсумовували за допомогою перехресних таблиць. Зрушення від вихідного рівня узагальнювали для кожної групи доз. Описову статистику використовували для узагальнення концентрацій ТАК-385 у плазмі та сечі в кожен запланований момент часу за групами лікування. Профілі концентрація-час (індивідуальний графік і графік середніх значень зі стандартним відхиленням) були надані за групами лікування. Фармакокінетичні параметри ТАК-385 були визначені для кожного суб'єкта у фармакокінетичній популяції. Описову статистику використовували для узагальнення фармакокінетичних параметрів за групами лікування.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Добровольці були здоровими дорослими японками в пременопаузі; середній вік становив 27,1 року, середній ІМТ - 20,87.
20. Результати ефективності	Не застосовно.
21. Результати безпеки	Небажані явища, які зазвичай спостерігалися впродовж усього дослідження, включали порушення менструального циклу. Частота небажаних явищ чітко не відрізнялася при прийомі препарату натще, після сніданку і до сніданку. Помірне підвищення рівня калію в крові, яке спостерігалось у 1 суб'єкта, яка прийняла дозу 40 мг після сніданку на фазі багаторазового прийому, було побічним ефектом, що призвело до припинення прийому досліджуваного препарату, але цей рівень нормалізувався після відміни препарату. Жодних смертей або серйозних небажаних явищ протягом усього дослідження зареєстровано не було.
22. Висновок (заключення)	Одноразова пероральна доза до 80 мг і 14-денні повторні пероральні дози до 40 мг ТАК-385 (релуголіксу) добре переносилися здоровими японками в пременопаузі. При проведенні оцінок безпеки жодних клінічно значущих змін або



	<p>відхилень виявлено не було. Фармакокінетика TAK-385 (релуголіксу) була пропорційною дози в діапазоні доз від 1 мг до 80 мг натще, однак вона була пропорційною дозі від 10 мг до 40 мг після сніданку.</p> <p>TAK-385 (релуголікс) накопичувався в організмі при 14-денному повторному прийомі, однак його концентрації досягали рівноважного стану протягом 7 днів. Коефіцієнт виведення з сечею TAK-385 (релуголіксу) становив менше 3,5% дози. Прием їжі знижував концентрацію TAK-385 (релуголіксу) в плазмі. TAK-385 (релуголікс) знижував сироваткові концентрації ЛГ, Е2, ФСГ та прогестерону. Концентрації Е2 в сироватці підтримувалися нижче менопаузального рівня під час прийому 14-денних повторних доз TAK-385 (релуголіксу).</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;"> (підпис) <u>Д-р Іштван Якубовіч</u> <u>Глава Представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні</u></p> <p style="text-align: center;"></p>
----------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



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 № 14

1. Назва лікарського засобу (за наявності -номер реєстраційного посвідчення)	Рієко (Релуголік+естрадіол+норетистерону ацетат, 40 мг/1 мг/0,5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою)
2. Заявник	ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина
3. Виробник	<b>ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина</b> (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); <b>Патеон Інк., Канада</b> (виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) (нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите дослідження міжлікарської взаємодії фази 1 для оцінки впливу багаторазових пероральних доз еритроміцину на фармакокінетику одноразової пероральної дози ТАК-385 (релуголіксу) у здорових дорослих чоловіків та жінок <b>(ТАК-385/СРН-010)</b>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 29.05.2012 по 12.07.2012 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Суб'єкти були зараховані до періоду лікування в одному центрі в Японії.
9. Кількість досліджуваних	запланована: 20 фактична: 20
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було дослідження впливу еритроміцину на фармакокінетику одноразової пероральної дози ТАК-385 (релуголіксу) у здорових дорослих японців обох статей. Вторинною метою було дослідження впливу еритроміцину на безпеку та переносимість одноразової пероральної дози ТАК-385 (релуголіксу) у здорових дорослих японців обох статей.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите дослідження міжлікарської взаємодії фази 1.
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі японці обох статей
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Релуголік, таблетки по 20 мг, перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно



15. Супутня терапія	Еритроміцин, таблетки по 100 мг, 1200 мг/добу (по 300 мг 4 рази на добу), перорально
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовно
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища (НЯ), життєві показники, вага, електрокардіограма (ЕКГ) та клінічні лабораторні аналізи
18. Статистичні методи	<p>(1) Концентрація в плазмі Концентрації ТАК-385 (релуголіксу) в плазмі підсумовували за кожною схемою застосування (ТАК-385 (релуголікс) окремо та в комбінації з еритроміцином) протягом кожного запланованого інтервалу відбору проб із використанням описової статистики. Графіки часових профілів для концентрацій у плазмі ТАК-385 (релуголіксу) (індивідуальні дані та середні арифметичні зі стандартним відхиленням (СВ) - для кожного) були створені для кожної схеми застосування. Фармакокінетичні (ФК) параметри [за винятком AUMC(0-tlqc) і AUMC(0-inf)] підсумовували за кожним періодом з використанням описової статистики.</p> <p>Двосторонні довірчі інтервали (ДІ) (рівень довірчого коефіцієнта; 90% і 95%) відношення між схемами застосування (комбінація/окремо) розраховували на основі дисперсійного аналізу (ANOVA) з натуральними лог-трансформованими значеннями AUC(0-inf), AUC(0-120), AUC(0-tlqc) та Cmax ТАК-385 (релуголіксу) в якості залежних змінних та схемами застосування в якості фіксованих ефектів. Вищезазначений аналіз також проводився без лог-трансформації для довідки. Лог-трансформовані значення Tmax, MRT і λz також оцінювали аналогічним чином у разі потреби. Крім того, були проведені деякі аналізи відповідно до статі.</p> <p>(2) Коефіцієнт виведення з сечею Кумулятивні коефіцієнти виведення ТАК-385 (релуголіксу) з сечею (% дози) підсумовували за кожною схемою застосування протягом кожного запланованого інтервалу відбору проб, використовуючи описову статистику. Графіки часових профілів для кумулятивних коефіцієнтів виведення ТАК-385 (релуголіксу) з сечею (індивідуальні дані та середні арифметичні з СВ для кожного) були створені для кожної схеми застосування.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Загалом для цього дослідження було обстежено 48 суб'єктів. З них 20 отримували досліджуваний препарат. У вибірці для ФК аналізу вік (середнє значення ± СВ) становив 27,8 ± 3,88 року у чоловіків, 24,4 ± 3,44 року у жінок та 26,1 ± 3,97 року у всіх суб'єктів; зріст становив 170,1 ± 3,54 см, 157,5 ± 4,33 см та 163,8 ± 7,52 см відповідно; вага становила 65,34 ± 6,014 кг, 50,25 ± 6,470 кг та 57,80 ± 9,843 кг відповідно; ІМТ становив 22,49 ± 1,488 кг/м <sup>2</sup> , 20,17 ± 1,947 кг/м <sup>2</sup> і 21,33 ± 2,064 кг/м <sup>2</sup> відповідно, не виявляючи суттєвих відмінностей між чоловіками та жінками, крім зросту та ваги.
20. Результати ефективності	Не застосовно.
21. Результати безпеки	У вибірці для аналізу безпеки частота небажаних явищ під час лікування становила 35% (7/20 суб'єктів, 7 подій) у всіх суб'єктів. Частота небажаних явищ під час кожного періоду лікування становила 5% (1/20 суб'єктів, 1 випадок) у період прийому тільки релуголіксу, 0% (0/20 суб'єктів, 0 випадків) у період прийому тільки еритроміцину та 30% (6/20 суб'єктів, 6 подій) у період комбінованого застосування. Усі небажані явища під час



	<p>лікування спостерігались тільки у жінок (70%, 7/10 суб'єктів, 7 подій) та включали порушення менструального циклу (50%, 5/10 жінок), метрорагію (10%, 1/10 жінок) та діарею (10%, 1/10 жінок). Всі небажані явища вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом, були легкими за ступенем тяжкості та минули без будь-якого лікування. Клінічно значущих змін клінічних лабораторних параметрів (хімії сироватки крові, гематології та аналізу сечі), життєвих показників, маси тіла та результатів ЕКГ у жодного суб'єкта не спостерігалось.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>При застосуванні ТАК-385 (релуголіксу) у комбінації з еритроміцином експозиція ТАК-385 (релуголіксу) в плазмі збільшувалася приблизно в 6 разів. Жодної візниці в T1/2 та нирковому кліренсі (CLr) між періодом комбінованого застосування та періодом монотерапії релуголіксом не було.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;"> (підпис) Д-р. Іштван Якубовіч Глава Представництва «Ріхтер Гедсон Нрт.» в Україні</p>
----------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------