

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 № 15

| | |
|---|---|
| 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 | ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); Патеон Інк., Канада (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 одноцентрове двокомпонентне дослідження балансу мас фази 1 для оцінки всмоктування, розподілу, метаболізму, виведення та абсолютної біодоступності перорального [¹⁴ C]-ТАК-385 у здорових чоловіків (фаза балансу мас). (ТАК-385-1009) |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 1 |
| 7. Період проведення клінічного випробування | 01.10.2014 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Це дослідження проводилось в одному центрі у Великобританії. |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: 12 фактична: 12 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Цілі дослідження: (а) Оцінка балансу мас загальної радіоактивності в пробах сечі та калу. (б) Визначення відсотку відновлення загальної дозованої радіоактивності, що виділяється з сечею та калом. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Відкрите одноцентрове двокомпонентне дослідження балансу мас фази 1 для оцінки всмоктування, розподілу, метаболізму, виведення (ВРМВ та абсолютної біодоступності (АБ). |
| 12. Основні критерії включення | Здорові дорослі чоловіки |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Релуголікс ([¹⁴ C]-ТАК-385), 80 мг розчин, перорально Релуголікс 40 мг таблетки, перорально Релуголікс ([¹⁴ C]-ТАК-385), 80 мкг розчин, внутрішньовенно |

| | |
|---|---|
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Не застосовно |
| 15. Супутня терапія | Не застосовно |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Не застосовно |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Не застосовно |
| 18. Статистичні методи | Не застосовно |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Усі суб'єкти були чоловіками відповідно до критеріїв зарахування до дослідження. У Частині 1 середній вік суб'єктів становив 40,5 років, середня вага – 82,00 кг, середній ІМТ – 27,30 кг/м ² ; всі суб'єкти, крім одного, були представниками європеїдної раси. У Частині 2 середній вік суб'єктів становив 44,5 року, середня вага – 90,70 кг, середній ІМТ – 28,42 кг/м ² ; всі суб'єкти були представниками європеїдної раси. Демографічні показники були подібними між суб'єктами в Частині 1 і Частині 2 дослідження. |
| 20. Результати ефективності | Не застосовно. |
| 21. Результати безпеки | Не застосовно |
| 22. Висновок (заключення) | <ul style="list-style-type: none"> • Після прийому одноразової пероральної дози розчину [¹⁴C]-ТАК-385 80 мг середнє (СВ) кумулятивне відновлення становило 87,1% (6,2%) введеної радіоактивності. Часовий хід виведення загальної радіоактивності показав, що продукт виділяється переважно з калом, причому <5,5% - з сечею. • Після прийому одноразової пероральної дози розчину [¹⁴C]-ТАК-385 80 мг розподіл [¹⁴C]-ТАК-385 в еритроцитах був обмежений із середнім співвідношенням крові до плазми 0,78 (% CV, 8%). • Після внутрішньовенного введення мікродози [¹⁴C]-ТАК-385 80 мкг профіль середньої концентрації/часу загальної радіоактивності показав швидку фазу розподілу з подальшою тривалою фазою кінцевого виведення із середнім t_{1/2z} приблизно 111 годин (~4,6 діб) у плазмі. Середній плазмовий кліренс ТАК-385 становив 29,4 л/год, з низькою варіабельністю між суб'єктами (діапазон 24,0-34,5 л/год). • Середня оцінка абсолютної біодоступності (F) ТАК-385 становила 11,6% (діапазон 6,0%-24,8%). • Після прийому одноразової дози розчину [¹⁴C]-ТАК-385 80 мг приблизно від 42% до 68%, від 2% до 4% і від 1% до 5% радіоактивності в плазмі протягом 72-годинного періоду відбору проб було пов'язано з ТАК-385, метаболітами А і В та метаболітом С відповідно. У калі людини основними компонентами були ТАК-385 і метаболіт С, на які припадало 4,2% (середнє) та 40,6% дози відповідно. У сечі на ТАК-385 припадало 2,2% дози, та жодного з метаболітів виявлено не було. Залишок радіоактивності як в сечі, так і в калі складався з кількості неідентифікованих метаболітів і фонові |

| | |
|--|---|
| | <p>радіоактивності, причому на кожен неідентифікований метаболіт припадало <3% дози.</p> <ul style="list-style-type: none">• Після внутрішньовенного введення мікродози [¹⁴C]-ТАК-385 80 мкг середнє відновлення радіоактивності до 72 годин після прийому дози становило приблизно 26% (діапазон 14%-42%) у калі, що вказує на виділення з жовчю та/або кишкову секрецію, і приблизно 13% (діапазон 10%-17%) у сечі.• У цьому дослідженні одноразові пероральні та внутрішньовенні дози ТАК-385 були безпечними та добре переносилися здоровими чоловіками. |
|--|---|

| | |
|--|---|
| 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 № 16

| | |
|---|---|
| 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 | ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); Патеон Інк., Канада (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 перехресне дослідження фази 1 для оцінки впливу їжі на одноразову пероральну дозу остаточної рецептури ТАК-385 у здорових дорослих жінок у пременопаузі. (ТАК-385-1011) |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 1 |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 04.07.2016 по 31.08.2016 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Це дослідження проводилось в одному центрі в Японії. |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: 34 фактична: 12 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Основною метою цього дослідження було оцінити вплив їжі на фармакокінетику одноразової пероральної дози ТАК-385 у здорових дорослих японок у пременопаузі. Вторинною метою було оцінити вплив їжі на безпеку одноразової пероральної дози ТАК-385 у здорових дорослих японок у пременопаузі. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Рандомізоване відкрите перехресне дослідження фази 1. |
| 12. Основні критерії включення | Здорові дорослі жінки в пременопаузі |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Релуголікс, таблетки по 40 мг, пероральна, одна доза |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Н/З |

| | |
|---|--|
| 15. Супутня терапія | Суб'єктам не дозволялось приймати будь-які ліки, включаючи безрецептурні препарати, без попередньої консультації з дослідником. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | У цьому дослідженні ефективність не оцінювалася. |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Кінцеві точки безпеки включали НЯ, життєві показники, вагу, результати ЕКГ та результати лабораторних аналізів. |
| 18. Статистичні методи | <p>Щодо концентрації в плазмі незміненого ТАК-385 розраховували описову статистику в кожний визначений протоколом момент часу забору крові для кожного режиму застосування (натще без сніданку, до сніданку та після сніданку), а також надавали графіки концентрації (окремі суб'єкти та середнє значення/СВ) у порівнянні з часом за цих режимів застосування. Щодо фармакокінетичних параметрів незмінного ТАК-385 розраховували описову статистику для кожного режиму застосування. Щодо AUC₁₂₀, AUC_{last}, AUC_∞ та C_{max} також розраховували геометричні середні та коефіцієнти варіації для кожного режиму застосування. Щодо інших фармакокінетичних параметрів, крім AUC₁₂₀, AUC_{last}, AUC_∞, C_{max} і t_{max}, також розраховували коефіцієнти варіації для кожного режиму застосування.</p> <p>Крім того, на основі моделі змішаних ефектів з натуральними лог-трансформованими AUC₁₂₀, AUC_{last}, AUC_∞ і C_{max} незмінного ТАК-385 в якості залежних змінних, групою, періодом та режимом лікування в якості фіксованих ефектів та суб'єктом в якості випадкового ефекту, розраховували різницю між режимами застосування (значення після сніданку - значення натще без сніданку; значення до сніданку - значення натще без сніданку) та відповідні двосторонні ДІ (довірчий коефіцієнт: 90%, 95%). Для коригування ступенів свободи використовували метод Саттертвейта.</p> |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Середній вік становив 28,0 років (від 20 до 42 років); середній ІМТ - 20,73 кг/м ² . Усі добровольці були японками. |
| 20. Результати ефективності | У цьому дослідженні ефективність не оцінювалася. |
| 21. Результати безпеки | <p>Загалом 5 суб'єктів повідомили про 9 небажаних явищ під час лікування (41,7%) після прийому натще, 5 - про 9 небажаних явищ (41,7%) після прийому до сніданку та 3 - про 5 небажаних явищ (27,3%) після прийому після сніданку.</p> <p>Найпоширенішими небажаними явищами під час лікування (що відзначались принаймні у 2 суб'єктів за будь-яких режимів застосування) за класами та системами органів були шлунково-кишкові розлади, порушення з боку нервової системи, а також порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз.</p> <p>Найпоширенішими небажаними явищами під час лікування (що відзначались принаймні у 2 суб'єктів) після прийому натще були метрорагія та діарея, про які повідомлялося у 3 (25,0%) та 2 суб'єктів (16,7%) відповідно.</p> <p>Поширеними НЯ під час лікування після прийому до сніданку була метрорагія, про яку повідомлялося у 3 суб'єктів (25,0%). Поширеними НЯ під час лікування після прийому після сніданку був біль у нижній частині живота, про який повідомлялося у 2 суб'єктів (18,2%). Усі небажані явища під час лікування вважалися</p> |

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>пов'язаними з досліджуваним препаратом і мали легкий ступінь тяжкості. Повідомленим наслідком для всіх небажаних явищ під час лікування було одужання. Смерть, інші СНЯ або небажані явища під час лікування, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату, у цьому дослідженні не відзначались. У цьому дослідженні не повідомлялося про небажані явища, які б вказували на відхилення від норми показників печінкових проб.</p> |
| 22. Висновок (заключення) | <p>Середні AUC та C_{max} кінцевої рецептури таблеток ТАК-385 (40 мг) після прийому після сніданку були помітно нижчими, ніж після прийому натще.</p> <p>Явних відмінностей у середніх значеннях AUC або C_{max} кінцевої рецептури таблеток ТАК-385 (40 мг) між прийомом до сніданку та натще не відзначалось.</p> <p>Прийом одноразової дози кінцевої рецептури таблеток ТАК-385 добре переносився натще без сніданку та після їжі, тобто до і після сніданку. Режим застосування не впливав на профіль безпеки ТАК-385.</p> |

| | |
|--|--|
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | <p style="text-align: center;"> (підпис) Д-р Іштван Якубовіч Глава Представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні</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 № 17

| | | | | |
|---|--|---|---|---|
| 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 | ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); Патеон Інк., Канада (виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості) | | | |
| 4. Проведені дослідження: | X 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 подвійне сліпе плацебо-контрольоване стаціонарне та амбулаторне дослідження фази I для оцінки безпеки, переносимості, фармакокінетики та ефективності для зниження рівня тестостерону одноразової та багаторазових доз ТАК-385 (релуголіксу), антагоніста гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), у здорових чоловіків. (C27001) | | | |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза I | | | |
| 7. Період проведення клінічного випробування | 3 18.10.2011 по 18.10.2012 р. | | | |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Великобританія (2) | | | |
| 9. Кількість досліджуваних | Частина 1 запланована: 32 фактична: 32 | Частина 2 запланована: 56 фактична: 40 | Частина 3 запланована: 66 фактична: 66 | Частина 4 Запланована: 80 фактична: 38 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Частина 1, амбулаторно, одноразова доза <i>Основні цілі:</i> - Оцінити безпеку та переносимість ТАК-385 у здорових чоловіків після прийому одноразової дози ТАК-385. - Оцінити фармакокінетику (ФК) та фармакодинаміку (ФД) (тестостерон і лютеїнізуючий гормон [ЛГ]) ТАК-385 у здорових чоловіків після прийому одноразової дози. <i>Вторинні цілі:</i> - Оцінити вплив одноразової дози ТАК-385 на сироватковий дигідротестостерон (ДГТ) і фолікулоstimулюючий гормон (ФСГ). - Попередньо оцінити вплив їжі на ФК ТАК-385 у здорових чоловіків (тільки когорта 3). | | | |


| | |
|---|--|
| | <p>Частина 2, стаціонар, 14 днів, багаторазові дози <i>Основні цілі:</i> - Оцінити безпеку та переносимість ТАК-385 у здорових чоловіків після прийому багаторазових доз - Оцінити вплив багаторазових доз ТАК-385 на сироватковий тестостерон і ЛГ</p> <p><i>Вторинні цілі:</i> - Оцінити ФК ТАК-385 у здорових чоловіків після прийому багаторазових доз та встановити зв'язок ФК з ФД реакцією гормонів (ФК/ФД). - Визначити діапазон доз, при якому відбувається медична кастрація (середній рівень тестостерону < 0,69 нмоль/л) протягом другого тижня лікування. - Оцінити вплив ТАК-385 на ФСГ і ДГТ.</p> <p>Частина 3, амбулаторно, 28 днів, багаторазові дози <i>Основні цілі:</i> - Оцінити безпеку та переносимість 1 або більше рівнів дози ТАК-385 при досягненні максимального пригнічення тестостерону у чоловіків, які отримують пероральний антагоніст ГнРГ. - Підтвердити, що 1 або більше рівнів дози ТАК-385 забезпечують досягнення стійкої медичної кастрації протягом останніх 2 тижнів лікування.</p> <p><i>Вторинні цілі:</i> - Оцінити зв'язок між ТАК-385 та концентрацією андрогенів у сироватці крові. - Додатково оцінити ФК ТАК-385 у здорових чоловіків після прийому багаторазових доз та встановити зв'язок ФК з ФД реакцією гормонів (ФК/ФД).</p> <p>Частина 4, амбулаторно, 28 днів, багаторазові дози <i>Основна мета:</i> - Додатково оцінити безпеку, переносимість та ефективність у зниженні рівня тестостерону щоденних або щотижневих режимів дозування ТАК-385.</p> <p><i>Вторинні цілі:</i> - Додатково оцінити зв'язок між ТАК-385 та концентрацією андрогенів у сироватці крові. - Оцінити ФК ТАК-385 у здорових чоловіків після прийому багаторазових щоденних або щотижневих доз та встановити зв'язок ФК з ФД реакцією гормонів (ФК/ФД).</p> |
| 11. Дизайн клінічного випробування | 4-компонентне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження одноразової та багаторазових доз в умовах стаціонару та амбулаторно, фаза I. |
| 12. Основні критерії включення | Здорові чоловіки |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Релуголікс 20 мг, 40 мг та 80 мг, таблетки, перорально |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Плацебо |
| 15. Супутня терапія | Не застосовно |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Не застосовно |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Безпеку оцінювали на основі НЯ, СНЯ, життєвих показників, результатів фізичних обстежень, клінічних |


| | |
|---|--|
| | лабораторних результатів та електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях. |
| 18. Статистичні методи | <p>Фармакокінетика: індивідуальні дані про концентрацію-час ТАК-385 у плазмі та сечі, отримані в Частинах 1 і 2, аналізували за допомогою некомпартментних методів (WinNonlin Enterprise, версія 5.2) для охарактеризування одно- та багаторазових доз ТАК-385 та для оцінки впливу їжі на ФК ТАК-385. Окремі концентрації в плазмі та/або сечі та ФК параметри одноразових і багаторазових доз ТАК-385 реєстрували та узагальнювали описово за частиною дослідження, днем дослідження та рівнем дози. Пропорційність дозі ФК параметрів ТАК-385 після прийому одноразових та багаторазових доз спочатку досліджували графічно шляхом побудови графіка індивідуальних нормалізованих за дозою параметрів експозиції: скоригована за дозою максимальна спостережувана концентрація в плазмі (C_{max}/D), скоригована за дозою площа під кривою концентрація в плазмі-час від точки 0 до останньої кількісно вимірюваної концентрації ($AUC_{0-t_{lqc}}/D$) і скоригована за дозою площа під кривою концентрація в плазмі-час від точки 0 до нескінченності ($AUC_{0-\infty}/D$) або скоригована за дозою площа під кривою концентрація в плазмі-час під час інтервалу дозування ($AUC_{0-\tau}/D$) залежно від дози. Потім проводили формальну оцінку з використанням як аналізу дисперсії (ANOVA), так і підходів з моделлю потужності. У Частині 1 (Когорта 3) ANOVA проводили на ln-трансформованих ФК параметрах [площа під кривою концентрація в плазмі-час від точки 0 до останньої кількісно вимірюваної концентрації ($AUC_{0-t_{lqc}}$), площа під кривою концентрація в плазмі-час від точки 0 до нескінченності (AUC_{0-inf}) і максимальна спостережувана концентрація ТАК-385 в плазмі (C_{max})] для оцінки впливу їжі на біодоступність ТАК-385 при пероральному прийомі. У Частині 2 досягнення рівноважного стану визначали на основі візуального огляду середньої спостережуваної концентрації в плазмі під час прийому багаторазових доз (Strough) в порівнянні з профілями часу на кожному рівні дози. Некомпартментний аналіз даних Частин 3 і 4 не планувався, враховуючи обмежену кількість зразків після дозування, отриманих у кожного суб'єкта в дні 1 і 28.</p> <p>Фармакодинаміка: Фармакодинамічні показники включали концентрації тестостерону, ДГТ, ЛГ та ФСГ в сироватці крові. У Частині 2 кількість та відсоток суб'єктів із середніми рівнями тестостерону < 0,69 нмоль/л, що виникли протягом другого тижня лікування, а також пов'язаний 95% біноміальний абсолютний довірчий інтервал узагальнювали у формі таблиці. У Частинах 3 і 4 кількість та відсоток суб'єктів зі стабільними рівнями тестостерону < 0,69 нмоль/л з 14 по 28 день, а також пов'язаний 95% біноміальний абсолютний довірчий інтервал узагальнювали у формі таблиці.</p> |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | У Частині 1 суб'єкти у дослідженні були представниками європеїдної раси (75.0%), афроамериканцями (18.8%) та азіатами (6.3%). Середній вік становив 27,5 років (діапазон |

| | |
|-----------------------------|--|
| | <p>від 19 до 50 років). Середня маса тіла та індекс маси тіла (ІМТ) становили 82,10 кг та 25,10 кг/м², відповідно, і були подібними в усіх когортах.</p> <p>У Частині 2 суб'єкти у дослідженні були представниками європеїдної раси (92.5%), афроамериканцями (5.0%) та азіатами (2.5%). Середній вік становив 50,0 років (діапазон від 41 до 69 років). Середня маса тіла та ІМТ становили 78,65 кг та 25,75 кг/м², відповідно, і були подібними в усіх когортах.</p> <p>У Частині 3 суб'єкти у дослідженні були представниками європеїдної (89.4%), іншої раси (4.5%), азіатами (3.0%) та афроамериканцями (3.0%); 9.1% були латиноамериканцями (всі у групі плацебо). Середній вік становив 53,0 роки (діапазон від 45 до 75 років). Середня вага та ІМТ становили 80,10 кг та 25,80 кг/м², відповідно, і були подібними у всіх когортах.</p> <p>У Частині 4 суб'єкти у дослідженні були представниками європеїдної раси (92.1%) та азіатами, афроамериканцями та представниками іншої раси (2.6%, відповідно). Середній вік становив 53,0 роки (від 45 до 71 року). Середня вага та ІМТ становили 78,80 кг та 26,25 кг/м², відповідно, і були подібними у всіх когортах.</p> |
| 20. Результати ефективності | Не застосовно. |
| 21. Результати безпеки | <p>ТАК-385 добре переносився, без НЯ симптоматичної значущості, якщо це не було пов'язано безпосередньо з наслідками гострої медичної кастрації. Спостерігалось незначне або помірне підвищення рівня трансаміназ без симптомів або змін загального білірубину.</p> <p>Спостережувані зміни інтервалів QT/QTc вважаються подібними тим, що описані в літературі при застосуванні інших засобів медичної кастрації. Для оцінки значущості цих даних потрібне більш тривале застосування препарату.</p> |
| 22. Висновок (заключення) | <p>ТАК-385 добре всмоктувався у плазмі після одноразового та багаторазового перорального прийому. Після досягнення C_{max} концентрації ТАК-385 у плазмі знижувалися мультиекспоненційно із середнім періодом напіввиведення у фазі розподілу приблизно від 36 до 65 годин у діапазоні доз від 20 до 180 мг 1 раз на добу. Помірна або значна міжіндивідуальна варіабельність системної експозиції ТАК-385 була очевидною в усіх частинах дослідження.</p> <ul style="list-style-type: none"> - У рівноважному стані AUC_{0-tau} підвищувалася пропорційно дозі після багаторазового прийому ТАК-385 у діапазоні доз від 20 до 180 мг 1 раз на добу, тоді як C_{max} збільшувалася дещо більше, ніж пропорційно дозі. Рівноважний стан досягався протягом 11-14 днів, а системна експозиція ТАК-385 зросла приблизно в 2 рази після застосування 1 раз на добу. - Одночасне застосування з їжею знижувало системну експозицію ТАК-385 (C_{max} і AUC_{0-∞}) приблизно на 50% і уповільнювало всмоктування в порівнянні з прийомом натще. - Менше 4% ТАК-385 виводилося у незміненому вигляді із сечею після одноразового та багаторазового прийому. |

- Ефективна медична кастрація стабільно досягалась при підтримуючих дозах 80, 160 і 180 мг 1 раз на добу. Лише навантажувальні дози 180 мг або більше призводили до рівня тестостерону нижче межі кастрації 1,73 нмоль/л протягом 24-48 годин. Хоча велика варіабельність відповіді з точки зору фармакодинаміки була очевидною в різних когортах, більш високі дози ТАК-385 викликали більш стійке пригнічення тестостерону. Рекомендований безпечний та ефективний режим застосування, за даними цього дослідження, становить ≥ 80 мг 1 раз на добу ТАК-385 для тривалої кастрації протягом періоду лікування.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)


(підпис)
Д-р Іштван Якубовіч
Глава Представництва «Ріхтер Гедсон-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 № 18

| | |
|---|---|
| 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 | ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); Патеон Інк., Канада (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 одноразової дози для оцінки впливу помірної ниркової недостатності на фармакокінетику релуголіксу. (MVT-601-040) |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 1 |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 07.12.2018 по 18.02.2019 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 | Основною метою цього дослідження було оцінити вплив помірної ниркової недостатності на фармакокінетику релуголіксу. Вторинною метою було оцінити безпеку та переносимість одноразової дози 40 мг релуголіксу в учасників дослідження з помірною нирковою недостатністю та демографічно співвіднесених учасників дослідження з нормальною функцією нирок. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Відкрите дослідження одноразової дози для оцінки впливу помірної ниркової недостатності на фармакокінетику релуголіксу |
| 12. Основні критерії включення | Учасник дослідження мав право на включення в це дослідження тільки в тому випадку, якщо застосовувалися наступні критерії: 1. Учасником дослідження був чоловік або жінка віком від 18 до 80 років. |

| | |
|---|---|
| | <p>2. Учасник дослідження мав масу тіла ≥ 45 кг та індекс маси тіла (ІМТ) від 17 до 40 kg/m^2,</p> <p>3. Була визначена функція нирок учасника дослідження (здорові учасники дослідження з нормальною функцією нирок або учасники дослідження з помірною нирковою недостатністю)</p> |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Релуголікс, таблетки по 40 мг, перорально, одна доза |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Н/З |
| 15. Супутня терапія | Ацетамінофен у дозах ≤ 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 | Н/З |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Безпеку контролювали протягом усього дослідження шляхом повторних оцінок клінічних лабораторних аналізів, вимірювання життєвих показників та оцінки небажаних явищ. Учасники дослідження повертались до клініки приблизно через 10 днів після прийому досліджуваного препарату на 1-й день (через 2 дні після останнього забору крові) для контрольного візиту. |
| 18. Статистичні методи | Лог-трансформовані показники $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} і C_{max} для релуголіксу аналізували за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) з когортою в якості фіксованого ефекту. Точкові оцінки співвідношення середньгеометричних величин, розрахованого методом найменших квадратів (ССВ; помірна ниркова недостатність/нормальна функція нирок) та пов'язані 90% довірчі інтервали (ДІ) для $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} і C_{max} релуголіксу надавали для порівняння когорт. |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Кожного з 12 здорових учасників з нормальною функцією нирок (когорта 1) демографічно зіставляли з 12 учасниками з помірною нирковою недостатністю (когорта 2) відповідно до визначених протоколом критеріїв статі (9 чоловіків і 3 жінки в кожній когорті), раси (11 представників європеїдної раси та 1 афроамериканець у кожній когорті), віку (середнє значення 64,5 року та 62,5 року відповідно) та ваги (середнє значення 88,73 кг та 84,93 кг відповідно). |
| 20. Результати ефективності | Н/З |
| 21. Результати безпеки | Загалом 4 здорових учасники з нормальною функцією нирок (когорта 1) повідомили про 4 небажані явища. Учасники з помірною нирковою недостатністю не повідомляли про жодні небажані явища (когорта 2). Усі небажані явища оцінювались дослідником як легкі (ступінь 1/легкий) і минули без втручання. Три з 4 небажаних явищ розцінювались дослідником як пов'язані з прийомом препарату (2 випадки сонливості та 1 – сухості у роті). Жодних смертей, серйозних небажаних явищ або небажаних явищ, що призвели до припинення лікування, зареєстровано не було. Клінічно значущі аномальні результати |

| | |
|---------------------------|--|
| | лабораторних аналізів або вимірювання життєвих показників не спостерігались. |
| 22. Висновок (заклучення) | <p>Загальна експозиція ($AUC_{0-\infty}$) і максимальна концентрація (C_{max}) релуголіксу збільшувалися приблизно в 1,5 рази в учасників з помірною нирковою недостатністю порівняно зі здоровими учасниками з нормальною функцією нирок. Оскільки оцінки термінального періоду напіввиведення були однаковими для обох когорт, збільшення експозиції та C_{max}, ймовірно, пояснюється збільшенням всмоктування, а не зменшенням виведення.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ССВ (помірна ниркова недостатність/нормальна функція нирок) і 90% ДІ для $AUC_{0-\infty}$ і C_{max} релуголіксу становили 1,4521 (0,9812, 2,1491) і 1,4732 (0,8550, 2,5386) відповідно. ○ Середній $t_{1/2}$ 56,3 години був визначений як щодо учасників з помірною нирковою недостатністю, так і здорових учасників з нормальною функцією нирок. <p>Застосування одноразової дози 40 мг релуголіксу, як правило, було безпечним і добре переносилося.</p> |

| | |
|--|---|
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | <div style="text-align: center;">  <p>(підпис) <u>Д-р Іштван Якубовіч</u> Голова 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 № 19

| | |
|---|--|
| 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 | ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); Патеон Інк., Канада (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 в одній групі для оцінки впливу одночасного застосування релуголіксу, естрадіолу та норетиндрону ацетату на потенціал пригнічення активності яєчників у здорових жінок у пременопаузі. (MVT-601-046) |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 1 |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 03.04.2019 по 14.11.2019 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Це дослідження проводилось в одному центрі у Німеччині. |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: 80 фактична: 71 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Основною метою було оцінити вплив одночасного застосування релуголіксу 40 мг, естрадіолу (E2) 1 мг та норетиндрону ацетату (НЕТА) 0,5 мг (Активель (Activelle®)) 1 раз на добу протягом 84 днів поспіль на здатність пригнічувати діяльність яєчників. Вторинні цілі: - Оцінити частку жінок, які задовольняли критерію Ландгрена в кожному періоді лікування; - Охарактеризувати тривалість часу, необхідного для відновлення овуляції після 84-денного періоду лікування; - Оцінити частку жінок, в яких відзначалось відновлення овуляції протягом 36 днів після періоду лікування в рамках дослідження; - Охарактеризувати профілі концентрація-час ЛГ, ФСГ, E2 і P під час дослідження та після лікування; - Визначити фармакокінетику релуголіксу, E1, E2 та НЕТ у рівноважному стані; - Оцінити безпеку та переносимість одночасного застосування релуголіксу 40 мг, E2 1 мг та НЕТА 0,5 мг (Activelle®) 1 раз на добу протягом 84 днів. |

| | |
|---|---|
| 11. Дизайн клінічного випробування | Відкрите нерандомізоване (одна група лікування) дослідження фармакокінетики, фармакодинаміки, безпеки та переносимості |
| 12. Основні критерії включення | Здорові дорослі жінки в пременопаузі. |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Релуголікс, таблетки по 40 мг, перорально, та Activelle®, таблетки, що містять E2 1 мг і NETA 0,5 мг, перорально |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Н/З |
| 15. Супутня терапія | Усі супутні лікарські засоби, які використовувалися під час дослідження, реєструвались із зазначенням генеричної чи торгової назви препарату в залежності від обставин (наприклад, полівітаміни), кількість дози, спосіб застосування, дату початку та припинення використання. Тим не менш, лікарські засоби, доза та/або режим дозування будь-якого препарату за медичними показаннями не змінювались внаслідок участі в даному дослідженні. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Не застосовно |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Безпека та переносимість досліджуваного препарату оцінювали за допомогою оцінок безпеки, включаючи фізичні та гінекологічні обстеження, вимірювання життєвих показників, електрокардіограми у 12 відведеннях (ЕКГ), клінічні лабораторні аналізи та повідомлення про небажані явища. |
| 18. Статистичні методи | Аналіз частоти за шкалою Хогланда-Скоубі протягом усього 84-денного періоду лікування та описова статистика щодо розмірів домінуючих фолікулів з часом. Частка (%) учасників дослідження в популяції суб'єктів, які завершили лікування і продемонстрували пригнічення овуляції протягом усього 84-денного періоду лікування. Для всіх пропорцій були надані відповідні 95% довірчі інтервали (Клоппер-Пірсон, точний). Аналіз частоти Оцінка Каплана-Мейера Аналіз частоти Описова статистика Описова статистика для релуголіксу, E1, E2 і NET у рівноважному стані; Аналіз частоти та описова підсумкова статистика |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Усі учасники були здоровими дорослими жінками в пременопаузі. Середній вік становив 29,2 року (діапазон: від 18 до 35 років), середній ІМТ - 23,57 кг/м ² . Усі суб'єкти мали ІМТ від 18,5 до 30 кг/м ² згідно з протоколом дослідження. Більшість суб'єктів були представниками європеїдної раси (61 із 70 [87,14 %]). Усі інші суб'єкти були азіатками (1,43 %), афроамериканками (1,43 %), представниками змішаних рас (2,86 %) чи іншої раси (7,14 %). |
| 20. Результати ефективності | Не застосовно. |
| 21. Результати безпеки | Загалом 68 із 70 суб'єктів (97,14%) повідомили про 524 небажані явища. Приблизно однакова кількість небажаних явищ розцінювалась дослідником як пов'язані та не пов'язані з досліджуваним препаратом. Найчастішими небажаними явищами були порушення з боку нервової системи, інфекції та інвазії, головний біль та назофарингіт. Більшість небажаних явищ |

| | |
|--|--|
| | <p>оцінювались як легкі або помірні. При більшості небажаних явищ (99,81 %) адаптація режиму застосування досліджуваного препарату не вимагалась, за винятком 1 випадку, коли досліджуваний препарат був відмінений.</p> <p>У цьому дослідженні було задокументовано один випадок серйозного небажаного явища: в учасниці (№ 755) розвинувся сильний біль у спині (3 ступеню тяжкості), що вимагав госпіталізації після візиту на 27-й день 3-го періоду лікування, та який дослідник вважав не пов'язаним із досліджуваним препаратом.</p> |
| 22. Висновок (заключення) | <p>Овуляція була пригнічена у 100% суб'єктів протягом 84-денного періоду лікування (одночасне застосування релуголіксу 40 мг, E2/НЕТА (1 мг/0,5 мг; Activelle®)).</p> <ul style="list-style-type: none"> Активність яєчників, що підтверджується ступенем росту фолікулів, була помітно пригнічена протягом 84-денного періоду лікування (одночасне застосування релуголіксу 40 мг, E2/НЕТА (1 мг/0,5 мг; Activelle®)). Фолікулярне пригнічення було вираженим у більшості досліджуваної популяції; було встановлено, що його ступінь перевершує рівень, що спостерігається при циклічному застосуванні пероральних комбінованих гормональних контрацептивів. Середня тривалість часу до відновлення овуляції після припинення лікування становила 23,5 дня. Відновлення овуляції протягом 36-денного періоду після лікування було майже повним: 97,01 % (65 із 67) суб'єктів мали підтверджену овуляцію протягом 36-денного періоду після лікування, що є порівняним з показниками при застосуванні комбінованих контрацептивів. Ще у 1 учасниці овуляція відбулася на 43-й день, а в іншій, яка була недоступна для оцінки з 24-го по 36-й день, менструація почалася на 39-й день. В результаті, у 66 з 67 суб'єктів було підтверджене відновлення овуляції, а в 1 – менструації після припинення лікування. Секреція ФСГ і ЛГ гіпофізом, а також вироблення E2 і P яєчниками були стабільно пригнічені протягом усього періоду лікування. Середні концентрації E2 в сироватці крові були в оптимальному діапазоні для ефективного та безпечного лікування симптомів, пов'язаних з ендометріозом і фіброміомою, вказуючи на те, що екзогенне введення дози 1 мг було достатнім. Пригнічення проліферації ендометрію під час лікування було вираженим у більшості досліджуваної популяції, при цьому середня товщина ендометрію стабільно підтримувалася в межах 4-5 мм. Кількість днів кровотечі та кров'янистих виділень під час лікування була загалом невеликою: лише 9,52% та 2,25% оцінюваних днів протягом 84-денного періоду відповідно. |
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | <p style="text-align: center;">  (підпис) Д-р Іштван Якубовіч Глава Представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні </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 № 20

| | |
|---|--|
| 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 | ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); Патеон Інк., Канада (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 | Рандомізоване подвійне сліпе плацебо- та позитивно-контрольоване (моксифлоксацин) дослідження в 4 паралельних групах для оцінки впливу ТАК-385 на реполяризацію серця у здорових суб'єктів. (ТАК-385-106) |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 1 |
| 7. Період проведення клінічного випробування | з 06.09.2013 по 20.10.2013 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Це дослідження проводилось в одному центрі в Сполучених Штатах Америки. |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: 280 фактична: 280 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Основною метою цього дослідження було визначити вплив ТАК-385 відносно плацебо на інтервали ЕКГ як показник реполяризації серця після прийому одноразових пероральних доз у здорових добровольців Вторинні цілі дослідження: <ul style="list-style-type: none"> • Охарактеризувати фармакокінетичні профілі ТАК-385 після прийому одноразових доз 60 і 360 мг ТАК-385. • Оцінити безпеку та переносимість ТАК-385 60 і 360 мг після прийому одноразових доз у здорових добровольців s. • Підтвердити аналіз чутливості до відповіді інтервалу QT/QTc після прийому одноразової дози моксифлоксацину 400 мг у здорових дорослих суб'єктів. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Подвійне сліпе (з відкритим застосуванням моксифлоксацину) рандомізоване плацебо- та позитивно-контрольоване одноцентрове дослідження фази I в паралельних групах. |
| 12. Основні критерії включення | Здорові суб'єкти |

| | |
|---|---|
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Релуголікс, таблетки по 60 мг та 360 мг, перорально, одна доза |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Моксифлоксацин 400 мг |
| 15. Супутня терапія | Застосування супутніх лікарських засобів реєструвалося протягом усього дослідження. Усі лікарські засоби (крім досліджуваного препарату), які використовувалися в будь-який час від скринінгу до контрольного телефонного дзвінка, включаючи вітамінні добавки, безрецептурні препарати та пероральні рослинні препарати, реєстрували в електронній ІРК як супутнє лікування. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Н/З |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Критеріями оцінки безпеки були небажані явища, клінічні лабораторні оцінки, життєві показники, ЕКГ та фізичні обстеження. |
| 18. Статистичні методи | Описову статистику використовували для узагальнення демографічних та інших вихідних змінних за групами лікування та в цілому: N, середнє значення, СВ, медіана, мінімум і максимум для безперервних змінних, таких як вік і вага, а також N та відсоток суб'єктів у кожній категорії для категорійних змінних, таких як стать і раса. N та відсоток суб'єктів також використовували для узагальнення розподілу суб'єктів за групами лікування та в цілому. |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Із 280 рандомізованих суб'єктів 144 (51,4%) були чоловіками і 136 (48,6%) були жінками. Середній вік суб'єктів становив 35,1 року. Більшість суб'єктів були представниками європеоїдної раси (254/280 [90,7%]) та латиноамериканської етнічної приналежності (216/280 [77,1%]). |
| 20. Результати ефективності | Н/З |
| 21. Результати безпеки | <p>Під час дослідження не було жодних випадків смерті, СНЯ, припинення застосування через небажані явища під час лікування, вагітності або передозування.</p> <p>У жодного з суб'єктів не спостерігались результати клінічних лабораторних аналізів, життєвих показників або ЕКГ, які б розцінювались як небажані явища. Жодних аномальних результатів печінкових проб або клінічно значущих змін порівняно з вихідним рівнем у результатах фізичного обстеження не відзначалось. Загалом 11,4% (32/280) суб'єктів мали небажані явища під час лікування, які дослідник вважав пов'язаними з досліджуваним препаратом.</p> <p>Відсоток суб'єктів, в яких відзначались пов'язані з препаратом небажані явища під час лікування, був вищим у всіх групах активного лікування, ніж у групі плацебо, і дещо вищий у групах ТАК-385 360 мг та ТАК-385 60 мг, ніж у групах моксифлоксацину або плацебо: 8,6% (6/70 суб'єктів), 12,9% (9/70 суб'єктів), 14,3% (10/70 суб'єктів) і 10,0% (7/70 суб'єктів) у групах плацебо, ТАК-385 60 мг, ТАК-385 360 мг та моксифлоксацину відповідно.</p> <p>Найчастішими пов'язаними з препаратом небажаними явищами під час лікування (>2% суб'єктів у будь-якій групі лікування) був головний біль (3,2% [9/280 суб'єктів]), який реєструвався у більшого відсотка суб'єктів у групі ТАК-385 360 мг, ніж в інших 3 групах.</p> |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>Більшість випадків головного болю під час лікування розцінювались дослідником як легкі за ступенем інтенсивності; тяжких випадків не було.</p> <p>Побічні реакції з боку репродуктивної системи та порушення з боку молочних залоз відзначались у 2,9% [8/280] суб'єктів.</p> <p>Відсоток суб'єктів з цими небажаними явищами під час лікування був вищим у групі ТАК-385 360 мг, ніж в інших 3 групах: 5,7% (4/70 суб'єктів) проти 1,4% (1/70 суб'єктів) у групах плацебо та моксифлоксацину, а також 2,9% (2/70 суб'єктів) у групі ТАК-385 60 мг.</p> <p>Усі небажані явища під час лікування, віднесені до цього КСО, розцінювались дослідником як пов'язані з досліджуваним препаратом та легкі за ступенем інтенсивності.</p> |
| 22. Висновок (заключення) | <ul style="list-style-type: none"> • Прийом одноразових доз ТАК-385 60 або 360 мг не подовжував інтервали QT/QTc у здорових добровольців. • У цьому дослідженні було продемонстровано чутливість аналізу шляхом підтвердження ефекту подовження інтервалу QT при застосуванні моксифлоксацину 400 мг. • У цьому дослідженні одноразові дози ТАК-385 (60 і 360 мг) добре переносилися здоровими добровольцями. |

| | |
|--|---|
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) |  <p>(підпис) <u>Д-р Іштван Якубовіч</u> <u>Глава Представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні</u></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 № 21

| | |
|---|--|
| 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 | ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); Патеон Інк., Канада (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 | 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. (ТАК-385-101) |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 1 |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 24.08.2007 по 16.07.2008 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Це дослідження проводилось у США. |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: 120 фактична: 120 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Первинна: Оцінити безпеку, переносимість та фармакокінетику ТАК-385 у здорових жінок у пременопаузі після прийому одноразової та багаторазових доз. Вторинні: • Оцінити фармакодинамічний ефект ТАК-385 у рівноважному стані на стероїдогенез яєчників і гонадотропіну (тільки когорти 8-10). • Визначити вплив їжі на фармакокінетику ТАК-385 (тільки когорта 7). • Оцінити вплив ТАК-385 на індукцію цитохрому Р-450 (СYP) 3A4. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване, з послідовними панелями, дослідження підвищення одноразової та багаторазових доз фази I. |
| 12. Основні критерії включення | Здорові жінки в пременопаузі |

| | |
|---|--|
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Релуголікс, таблетки по 1 мг, 5 мг і 20 мг |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Плацебо |
| 15. Супутня терапія | Лікарські засоби, які суб'єкти приймали протягом 28 днів до скринінгу та припиняли застосовувати до скринінгу, реєстрували в ІРК. Лікарські засоби, які суб'єкти приймали під час або після скринінгу, вважались супутнім лікуванням. Лікарські засоби, які суб'єкти розпочинали приймати до скринінгу та продовжували застосовувати після скринінгу, також вважались супутнім лікуванням. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Не застосовно |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Небажані явища, результати клінічних лабораторних аналізів (включаючи гематологію, біохімічний аналіз сироватки та аналіз сечі), життєві ознаки, ЕКГ, офтальмологічні оцінки та результати фізичного огляду. |
| 18. Статистичні методи | <p>Фармакокінетичні оцінки: Для оцінки пропорційності дози після одноразового прийому в когортах з 1 по 6 проводили регресійний аналіз натуральних логарифмічно (лог) трансформованих значень C_{max}, $AUC(0-t_{lq})$ та $AUC(0-inf)$ для лог(дози). Представлено 90% довірчий інтервал (ДІ) оцінки нахилу, що дорівнює 1.</p> <p>Для оцінки впливу їжі був проведений дисперсійний аналіз із використанням значень лог(C_{max}), лог(площа під кривими концентрація-час [AUC]) когорти 7 в якості залежної змінної; лікування, послідовності та періоду в якості фіксованих ефектів та суб'єкта (посл.) в якості випадкового ефекту. Співвідношення середніх значень, отриманих методом найменших квадратів, щодо ТАК-385 після прийому їжі (досліджуваний режим) до ТАК-385 натще (довідково) і відповідний 90% ДІ представлено для значень C_{max}, $AUC(0-t_{lq})$ і $AUC(0-inf)$. Для оцінки пропорційності дози після прийому багаторазових доз у когортах 8–10 проводили регресійний аналіз лог-трансформованих значень C_{max}, C_{min} та $AUC(0-tau)$ для лог(дози). Представлено 90% ДІ оцінки нахилу, що дорівнює 1.</p> <p>Фармакодинамічні оцінки: Описову статистику (кількість досліджуваних, середнє значення, СВ, СП, відсотковий коефіцієнт варіації [%CV], медіана, мінімум і максимум) використовували для узагальнення фармакодинамічних параметрів: сироваткових концентрацій E2, ФСГ, ЛГ та співвідношення β-гідрокортизолу до кортизолу в сечі (Q).</p> <p>Безпека: Усі оцінки безпеки (небажані явища, клінічні лабораторні аналізи, офтальмологічний огляд, ЕКГ у 12 відведеннях, фізичне обстеження та життєві показники) підсумовували щодо кожної групи з описовою статистикою у відповідних випадках та представляли у переліках даних.</p> |

| | |
|---|--|
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Загалом 120 жінок (віком від 19 до 49 років) випадковим чином розподіляли до груп лікування. Расові характеристики: 108 європейок, 5 американських індіанок або вихідців з Аляски, 1 азіатка і 6 афроамериканок. |
| 20. Результати ефективності | Не застосовно. |
| 21. Результати безпеки | <p>Вважається, що ТАК-385 є безпечним і добре переноситься при прийомі одноразових доз до 80 мг і багаторазових доз до 40 мг 1 раз на добу протягом 14 днів у здорових жінок у пременопаузі.</p> <ul style="list-style-type: none"> Загалом частота небажаних явищ була подібною між групами плацебо та ТАК-385 (як SRD, так і MRD) без явної залежності від дози. <p>Тим не менш, частота небажаних явищ, пов'язаних з препаратом, була вищою після найвищої разової дози (80 мг) і найвищої багаторазової дози (40 мг 1 раз на добу), ніж у групах порівнянних доз, при цьому підвищена частота спостерігалась щодо декількох класів систем органів.</p> |
| 22. Висновок (заключення) | <ul style="list-style-type: none"> Фармакокінетичні параметри ТАК-385 помірно надпропорційно збільшувалися в межах досліджуваного діапазону доз після прийому як одноразових, так і багаторазових доз 1 раз на добу. Рівноважний стан досягався через 6-7 днів прийому, а фармакокінетика ТАК-385, як вбачається, не залежить від часу (аутоіндукції або аутоінгібування його метаболізму не відбувається). Однак на цей аналіз можуть впливати різні умови застосування (до/після їжі) в частинах SRD і MRD. Показник AUC(0-tau) ТАК-385 подвоївся у період з 1 по 14 день при застосуванні 1 раз на добу. T_{1/2} не залежав від дози і становив приблизно від 14 до 16 годин, що потенційно обґрунтовує режим дозування 1 раз на добу. CL_r не був істотним шляхом виведення ТАК-385, оскільки менше 3% дози виводилось із сечею. CL_r не залежав від дози чи часу. Вважається, що ТАК-385 є безпечним і добре переноситься при прийомі одноразових доз до 80 мг і багаторазових доз до 40 мг 1 раз на добу протягом 14 днів у здорових жінок у пременопаузі. Фармакокінетичні параметри ТАК-385 помірно надпропорційно збільшувалися в межах досліджуваного діапазону доз після прийому як одноразових, так і багаторазових доз 1 раз на добу. Рівноважний стан досягався через 6-7 днів прийому, а фармакокінетика ТАК-385, як вбачається, не залежить від часу (аутоіндукції або аутоінгібування його метаболізму не відбувається). Однак на цей аналіз можуть впливати різні умови застосування (до/після їжі) в частинах SRD і MRD. Показник AUC(0-tau) ТАК-385 подвоївся у період з 1 по 14 день при застосуванні 1 раз на добу. |

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • $T_{1/2}$ не залежав від дози і становив приблизно від 14 до 16 годин, що потенційно обґрунтовує режим дозування 1 раз на добу. • CL_r не був істотним шляхом виведення ТАК-385, оскільки менше 3% дози виводилось із сечею. CL_r не залежав від дози чи часу. • Спостерігався помітний вплив прийому їжі. У разі прийому їжі перед застосуванням препарату Смах і AUC ТАК-385 знижувались приблизно на 60% і 45% відповідно. Примітно, що підвищення експозиції, пов'язане з прийомом ТАК-385 натще, є важливим висновком для програми клінічної розробки в цілому. Після розгляду даних щодо впливу їжі передбачається, що схеми дозування, які використовуватимуться в майбутніх клінічних дослідженнях, будуть ґрунтуватися на показниках до прийому їжі для того, щоб оцінка безпеки ТАК-385 включала обставини, за яких потенційний вплив є максимальним для суб'єктів дослідження. • Після прийому одноразових доз ТАК-385 пригнічував середні концентрації ендogenous E2, ЛГ та ФСГ залежно від дози. Після прийому багаторазових доз ТАК-385 також пригнічував концентрації E2, ЛГ, ФСГ та прогестерону залежно від дози. Природне ендogenous збільшення рівня прогестерону, очікуване після овуляції, не спостерігалось у суб'єктів, які отримували багаторазові дози ТАК-385, тобто застосування ТАК-385 1 раз на добу запобігало овуляції. Видимого впливу ТАК-385 на ендogenous ГГ, пролактин, тиреотропін та АКТГ виявлено не було. • Вбачається, що ТАК-385 в одноразових дозах до 80 мг і багаторазових дозах до 40 мг 1 раз на добу не інгібує та не індукує СYP34A, що визначається співвідношеннями 6β-гідроксикортизолу до кортизолу. |
|--|---|

| | |
|--|---|
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | <div style="text-align: center;">  (підпис) Д-р Іштван Якубовіч <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 № 22


| | |
|---|--|
| 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 | ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); Патеон Інк., Канада (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 | 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. (MVT-601-036) |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза I |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 28.08.2018 по 23.10.2018 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Це дослідження проводилось в одному центрі в Сполучених Штатах Америки. |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: фактична: 24 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <i>Основною метою</i> було оцінити фармакокінетику релуголіксу, скоригований на вихідний рівень загальний E1 та HET після одноразового прийому комбінації фіксованих доз L2 релуголіксу/E2/HETA (40 мг/1 мг/0,5 мг) у формі таблеток та одночасного застосування відповідних доз релуголіксу і Activella. <i>Вторинні цілі:</i> 1. Оцінити фармакокінетику некон'югованого E1 та некон'югованого E2 після одноразового прийому комбінації фіксованих доз L2 релуголіксу/E2/HETA (40 мг/1 мг/0,5 мг) у формі таблеток та одночасного застосування відповідних доз релуголіксу і Activella. 2. Оцінити безпеку та переносимість після одноразового прийому комбінації фіксованих доз L2 |

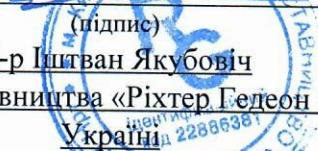
| | |
|---|--|
| | релуголіксу/Е2/НЕТА (40 мг/1 мг/0,5 мг) у формі таблеток та одночасного застосування відповідних доз релуголіксу і Activella. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Трикомпонентне відкрите рандомізоване перехресне дослідження біопорівнянності одноразової дози |
| 12. Основні критерії включення | Здорові жінки в постменопаузі |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Одноразовий прийом комбінації фіксованих доз L2 релуголіксу/Е2/НЕТА (40 мг/1 мг/0,5 мг) у формі таблеток (Партія № СВСКР) перорально |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Одночасне застосування (релуголікс + Activella) (Режим порівняння 1): Перший одночасний прийом однієї таблетки релуголіксу 40 мг (Партія № 1583860) та однієї таблетки Activella (1 мг Е2/0,5 мг НЕТА) (Партія № GF72150) перорально. Одночасне застосування (релуголікс + Activella) (Режим порівняння 2): Другий одночасний прийом однієї таблетки релуголіксу 40 мг (Партія № 1583860) та однієї таблетки Activella (1 мг Е2/0,5 мг НЕТА) (Партія № GF72150) перорально. |
| 15. Супутня терапія | Ацетамінофен у дозах < 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. Примітки до ІРК створювали для реєстрації супутніх лікарських засобів та втручань, схвалених головним дослідником та медичним координатором спонсора. Інші супутні препарати розглядалися в кожному окремому випадку дослідником або співдослідником відповідно до медичної потреби за консультацією з медичним координатором. Використання супутніх препаратів реєстрували в документації дослідження, включаючи дози, дати, час та причину. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Н/З |
| 17. Критерії оцінки безпеки | 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. |
| 18. Статистичні методи | Лог-трансформовані фармакокінетичні параметри аналізували за допомогою узагальненої лінійної моделі на основі дослідження з частковою реплікацією, за винятком Стах релуголіксу, яку аналізували з використанням масштабованого до режиму порівняння підходу для визначення біоеквівалентності. |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Усі учасники були жінками в постменопаузі; середній вік становив 59,1 року, діапазон - від 46 до 65 років. Середній ІМТ становив 26,549 кг/м ² . Всі суб'єкти мали ІМТ менше 30 кг/м ² . Усі суб'єкти були представниками європеїдної раси; 12 з 24 (50%) - латиноамериканцями та 12 з 24 (50%) - не латиноамериканцями. |
| 20. Результати ефективності | Н/З |

| | |
|---------------------------|--|
| 21. Результати безпеки | <p>Випадків смерті або серйозних небажаних явищ зареєстровано не було; жодні суб'єкти не вийшли з дослідження через небажані явища.</p> <p>11 з 24 (45,8%) суб'єктів, які мали принаймні 1 побічну реакцію, повідомили про 17 небажаних явищ. 5 суб'єктів повідомили про 5 небажаних явищ після прийому комбінації фіксованих доз L2; 5 учасників повідомили про 8 небажаних явищ після першого одночасного застосування релуголіксу та Activella та 4 повідомили про 4 небажані явища після другого спільного застосування релуголіксу та Activella. 14 небажаних явищ, повідомлених 8 учасниками, розцінювалися дослідником як пов'язані з прийомом препарату. 3 суб'єкти повідомили про 3 небажані явища (по 1), які дослідник вважав пов'язаними з лікуванням, після прийому комбінації фіксованих доз, 4 суб'єкти повідомили про 7 небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням, після першого одночасного застосування релуголіксу та Activella та ще 4 суб'єкти повідомили про 4 небажані явища, пов'язані з лікуванням, після другого спільного застосування релуголіксу та Activella. Найчастішим побічним ефектом, про який повідомляли 3 з 24 учасників, були припливи (термін переважного застосування MedDRA), які виникали у 1 суб'єкта прийому комбінації фіксованих доз та у 2 суб'єктів після одночасного застосування релуголіксу та Activella.</p> |
| 22. Висновок (заклучення) | <p>У цьому пілотному дослідженні було зроблено висновок про те, що комбінація фіксованих доз релуголіксу/Е2/НЕТА (40 мг/1 мг/0,5 мг) у формі таблеток є біопорівнянною з одночасним застосуванням релуголіксу та Activella, на підставі наступних оцінок:</p> <p>ССВ (комбінація фіксованих доз у формі таблеток/одночасне застосування [релуголікс + Activella]) та 90% ДІ для AUC_{0-∞} (на основі узагальненої лінійної моделі) становило 0,9037 (0,8048, 1,0147), а ССВ і верхня межа 95% ДІ для C_{max} релуголіксу (на основі масштабованого до режиму порівняння підходу) становили 0,8910 (0,0159).</p> <p>ССВ (комбінація фіксованих доз у формі таблеток/одночасне застосування [релуголікс + Activella]) та 90% ДІ для AUC_{0-∞} та C_{max} скоригованого на вихідний рівень загального Е1 становили 0,9964 (0,9552, 1,0393) і 0,8655 (0,8063, 0,9290) відповідно.</p> <p>ССВ (комбінація фіксованих доз у формі таблеток/одночасне застосування [релуголікс + Activella]) та 90% ДІ для AUC_{0-∞} та C_{max} НЕТ становили 1,0031 (0,9761, 1,0310) і 0,8226 (0,7709, 0,8779) відповідно.</p> <p>ССВ (комбінація фіксованих доз у формі таблеток/одночасне застосування [релуголікс + Activella]) та 90% ДІ для AUC_{0-∞} та C_{max} скоригованого на вихідний рівень некон'югованого Е1 становили 0,9996 (0,9562, 1,0450) і 1,0277 (0,9729, 1,0856) відповідно.</p> <p>ССВ (комбінація фіксованих доз у формі таблеток/одночасне застосування [релуголікс + Activella]) та 90% ДІ для AUC_{0-∞} та C_{max} скоригованого на вихідний</p> |

рівень некон'югованого E2 становили 1,0428 (0,9759, 1,1143) і 1,1496 (1,0697, 1,2355) відповідно.

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 № 23

| | |
|---|---|
| 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 | ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); Патеон Інк., Канада (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 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; Активелла (Activella®)) у здорових жінок у постменопаузі. (MVT-601-042) |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза I |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 11.03.2019 по 21.06.2019 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Це дослідження проводилось в одному центрі в Сполучених Штатах Америки. |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: 90 фактична: 90 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <i>Основною метою</i> було продемонструвати біоеквівалентність між комбінацією фіксованих доз (КФД) релуголіксу/естрадіолу (E2)/ норетиндрону ацетату (НЕТА) (40 мг/1 мг/0,5 мг) у формі таблеток та одночасним застосуванням релуголіксу (40 мг) та E2/НЕТА (1 мг/0,5 мг; Activella). <i>Вторинною метою</i> було оцінити безпеку та переносимість одноразового прийому комбінації фіксованих доз релуголіксу/E2/НЕТА 40 мг/1 мг/0,5 мг) у формі таблеток та одночасного застосування релуголіксу (40 мг) та Activella (1 мг/0,5 мг). |

| | |
|---|---|
| 11. Дизайн клінічного випробування | Відкрите рандомізоване, з двома режимами лікування, з трьома послідовностями, з трьома періодами, перехресне та з частковою реплікацією дослідження одноразової дози |
| 12. Основні критерії включення | Здорові жінки в постменопаузі |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Комбінація фіксованих доз релуголіксу/естрадіолу/норетиндрону ацетату (40 мг/1 мг/0,5 мг) у формі таблеток, перорально |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Релуголікс, таблетки по 40 мг, та естрадіол/норетиндрону ацетат (1 мг/0,5 мг; Актівелла (Activella®)), перорально |
| 15. Супутня терапія | Жоден з суб'єктів дослідження не використовував попереднє лікування. 4 суб'єкти повідомили про застосування супутніх препаратів: <ul style="list-style-type: none"> • Суб'єкт № 1076 отримував одноразову дозу ібупрофену на 9-й день 3-го періоду для лікування інфекції верхніх дихальних шляхів після одночасного прийому релуголіксу та Activella на 1-й день. • Суб'єкт № 1078 отримував ципрофлоксацин протягом 5 днів, починаючи з 1-го дня 2-го періоду, для лікування інфекції сечовивідних шляхів після одночасного застосування релуголіксу та Activella. • Суб'єкт № 1079 отримував ацетамінофен на 2-й день 2-го періоду та азитроміцин з 6-го по 8-й день 2-го періоду для лікування абсцесу моляра після прийому КФД на 1-й день. • Суб'єкт № 1058 отримував ципрофлоксацин під час періоду спостереження для лікування інфекції, пов'язаної з падінням, яке сталося на 7-й день 3-го періоду після прийому КФД на 1-й день. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Н/З |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Повідомлення про небажані явища, фізичні обстеження, вимірювання життєвих показників, ЕКГ та клінічні лабораторні аналізи. |
| 18. Статистичні методи | Лог-трансформовані фармакокінетичні параметри аналізували за допомогою або стандартного методу середньої біоеквівалентності (СБЕ), або методу середньої біоеквівалентності (СБЕМП) з використанням масштабованого до режиму порівняння підходу, залежно від коефіцієнта варіації в межах суб'єкта (КВМС%) цього параметра. При КВМС% < 30% використовувався метод СБЕ та модель змішаних ефектів на основі дослідження з частковою реплікацією. |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Усі суб'єкти були жінками в постменопаузі. Середній вік становив 55,9 років (діапазон: від 41 до 65 років); середній ІМТ - 28,29 кг/м ² . Усі суб'єкти мали ІМТ ≤ 32 кг/м ² відповідно до протоколу дослідження. Більшість суб'єктів були представниками європеїдної раси (82 з 90 [91,1%]). Усі вони були латиноамериканцями. |
| 20. Результати ефективності | Н/З |
| 21. Результати безпеки | Загалом 15 з 90 суб'єктів (16,7%) повідомили про 18 небажаних явищ. Найчастіше повідомлювані небажані |

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>явища були класифіковані як порушення з боку нервової системи та шлунково-кишкового тракту. Найпоширенішими НЯ були головний біль та біль у животі. Один суб'єкт вийшов з дослідження через несерйозне небажане явище – абсцес зуба, який, на думку дослідника, не був пов'язаний із застосуванням досліджуваного препарату. При вимірюванні життєвих показників або клінічних лабораторних аналізах клінічно значущих відхилень від норми не спостерігалось. Випадки смерті, серйозних небажаних явищ або небажаних явищ, що становили клінічний інтерес, під час дослідження не реєструвались.</p> |
| <p>22. Висновок (заключення)</p> | <p>На підставі статистичного аналізу всіх попередньо визначених первинних і вторинних кінцевих точок була продемонстрована біоеквівалентність між комбінацією фіксованих доз релуголіксу/Е2/НЕТА (40 мг/1 мг/0,5 мг) у формі таблеток та одночасним застосуванням релуголіксу (40 мг) і таблетки Е2/НЕТА (1 мг/0,5 мг; Activella). Зокрема, біоеквівалентність була встановлена на основі наступних попередньо визначених первинних кінцевих точок:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ССВ (комбінація фіксованих доз у формі таблеток/одночасне застосування [релуголікс + Activella]) та верхня межа 95% довірчого інтервалу для методу СБЕМП для $AUC_{0-\infty}$ (КВМС% 37,6%) і C_{max} (КВМС% 59,2%) релуголіксу становили 1,0111 (-0,0826) і 1,0209 (-0,187) відповідно; • ССВ (комбінація фіксованих доз у формі таблеток/одночасне застосування [релуголікс + Activella]) та 90% ДІ ССВ (метод СБЕ) для $AUC_{0-\infty}$ і C_{max} скоригованого на вихідний рівень некон'югованого Е2 становили 1,0031 (0,9531, 1,0558) і 1,0634 (1,0115, 1,1180) відповідно; • ССВ (комбінація фіксованих доз у формі таблеток/одночасне застосування [релуголікс + Activella]) та 90% ДІ ССВ (метод СБЕ) для $AUC_{0-\infty}$ і C_{max} скоригованого на вихідний рівень загального Е1 становили 0,9845 (0,9589, 1,0107) і 0,8919 (0,8573, 0,9278) відповідно; • ССВ (комбінація фіксованих доз у формі таблеток/одночасне застосування [релуголікс + Activella]) та 90% ДІ ССВ (метод СБЕ) для $AUC_{0-\infty}$ і C_{max} НЕТ становили 0,9957 (0,9754, 1,0165) і 0,8488 (0,8137, 0,8854) відповідно. |

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Д-р Іштван Якубовіч
Глава Представництва «Ріхтер-Гедеон Прг.» 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 № 24

| | |
|---|--|
| 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 | ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); Патеон Інк., Канада (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 | 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. (ТАК-385/ССТ-001) |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 2 |
| 7. Період проведення клінічного випробування | з 02.11.2011 по 03.09.2012 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Суб'єктів зараховували до подвійного сліпого періоду в 36 центрах в Японії. |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: 220 фактична: 216 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження фази 2 в паралельних групах для оцінки ефективності та безпеки 3 рівнів доз (10, 20 і 40 мг) ТАК-385, які застосовували перорально протягом 12 тижнів, порівняно з плацебо, у жінок з міомою матки. Крім того, оцінювались фармакодинамічні та фармакокінетичні (ФК) ефекти ТАК-385. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження фази 2 в паралельних групах. |
| 12. Основні критерії включення | Жінки з міомою матки |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Релуголікс/естрадіол/норетиндрону ацетат (10 мг, 20 мг і 40 мг/1 мг/0,5 мг), таблетки, перорально |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Плацебо |
| 15. Супутня терапія | Супутньою терапією вважались будь-які лікарські засоби, що застосовувались на додаток до досліджуваного препарату та призначались лікарем або отримувались суб'єктом без рецепта. Під час кожного візиту суб'єктів запитували, чи приймали вони будь-які ліки, окрім досліджуваного препарату, від моменту |

| | |
|----------------------------------|---|
| | підписання інформованої згоди і до кінця дослідження (включаючи вітамінні добавки, безрецептурні препарати та рослинні засоби). |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p>Первинна кінцева точка: Зменшення крововтрати під час менструації Частка суб'єктів із загальним показником РВАС <10 з 6 по 12 тиждень</p> <p>Вторинні кінцеві точки: Зменшення крововтрати під час менструації Частка суб'єктів із загальним показником РВАС <10 з 2 по 6 тиждень Частка суб'єктів із загальним показником РВАС <10 з 2 по 12 тиждень</p> <p>Аменорея Частка суб'єктів із загальним показником РВАС 0 з 6 по 12 тиждень Частка суб'єктів із загальним показником РВАС 0 з 2 по 6 тиждень Частка суб'єктів із загальним показником РВАС 0 з 2 по 12 тиждень</p> <p>Зміна крововтрати під час менструації Зміна загального показника РВАС щодо вихідного рівня з 6 по 12 тиждень</p> <p>Обсяг міоми та об'єм матки Концентрація гемоглобіну (Hb) в крові Симптоми болю, інші клінічні симптоми та якість життя (ЯЖ) Бал за Цифровою оціночною шкалою (NRS), оцінка симптомів міоми матки та якості життя (UFS-QOL) Гематокрит (Ht), сироваткове залізо (Fe) і сироватковий феритин Застосування знеболюючих препаратів протягом періоду лікування</p> |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ), небажані явища (НЯ), життєві показники, вага, електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях, клінічні лабораторні аналізи та біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини (сироватковий перехресно зшитий з колагеном N-телопептид [NTx] типу I та кістково-специфічна лужна фосфатаза [КСЛФ]). |
| 18. Статистичні методи | <p>Частку суб'єктів із загальним показником РВАС <10 з 6 по 12 тиждень підсумовували за групами лікування. Точкову оцінку та двосторонній 95% довірчий інтервал різниці розраховували між кожною групою ТАК-385 та групою плацебо (група ТАК-385 – група плацебо). Порівняння між групами лікування також проводили за допомогою процедури закритого тестування, як зазначено нижче.</p> <p>Критерій хі-квадрат використовували для порівняння частки суб'єктів із загальним показником РВАС <10 з 6 по 12 тиждень між групою ТАК-385 40 мг і групою плацебо. Якщо показники в групі ТАК-385 40 мг визнавали кращими порівняно з групою плацебо, групу ТАК-385 20 мг порівнювали з групою плацебо. Аналогічно, якщо показники в групі ТАК-385 20 мг визнавали кращими порівняно з групою плацебо, групу ТАК-385 10 мг порівнювали з групою плацебо.</p> |

| | |
|---|--|
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Загалом 216 жінок було рандомізовано у дослідженні з 307 суб'єктів, які пройшли скринінг. Середній вік рандомізованих суб'єктів коливався від 41 року до 43 років, середній зріст – від 158 см до 160 см, середня вага – від 55 до 61 кг у всіх групах лікування. |
| 20. Результати ефективності | <p>При оцінці ефективності як первинної кінцевої точки в цьому дослідженні спостерігалася статистично значуща різниця у частці суб'єктів із загальним показником РВАС < 10 з 6 по 12 тижень між кожною групою ТАК-385 і групою плацебо. Також була підтверджена перевага для кожної групи ТАК-385 порівняно з плацебо. Частка була найвищою в групі ТАК-385 40 мг, що свідчить про взаємозв'язок доза-відповідь.</p> <p>Показники зменшення крововтрати під час менструації в інші часові межі періоду лікування та досягнення аменореї, які є одними з вторинних кінцевих точок у цьому дослідженні, були вищими у суб'єктів, які отримували більші рівні доз ТАК-385. Середнє значення загального показника РВАС було нижчим при більш високих рівнях доз ТАК-385. Крім того, тенденцію до покращення спостерігали також з точки зору обсягу міоми та об'єму матки, концентрації гемоглобіну в крові та больових симптомів.</p> <p>Відповідно, було зроблено висновок про те, що пероральний прийом ТАК-385 у дозі 10 мг, 20 мг та 40 мг покращує клінічні симптоми у пацієнтів з міомою матки.</p> |
| 21. Результати безпеки | <p>При оцінці безпеки основні небажані явища під час лікування, зареєстровані протягом періоду дослідження, вважалися спричинені фармакологічним ефектом ТАК-385. Частота цих подій була вищою відповідно до рівнів доз у групах 10 мг, 20 мг та 40 мг ТАК-385, але клінічно значущих небажаних явищ під час лікування, пов'язаних із досліджуваним препаратом, не було. Відсоток зміни МЦКТ у цьому дослідженні вважався таким же або меншим порівняно з раніше зареєстрованим при застосуванні лейпроліду ацетату 3,75 мг. Що стосується відновлення менструації, то вважалося, що в цілому клінічно значущих проблем не було.</p> |
| 22. Висновок (заклучення) | <p>З огляду на вищезазначене, клінічно значущих проблем з безпекою ТАК-385 при застосуванні пацієнтами з міомою матки в дозах до 40 мг не очікується. Вважається, що переносимість препарату буде сприятливою.</p> <p>Відповідно, було зроблено висновок про те, що застосування ТАК-385 до 40 мг пацієнтами з міомою матки буде сприятливим з точки зору ефективності, переносимості та безпеки.</p> |

| | |
|--|--|
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | <div style="text-align: center;">  <p>(підпис) Д-р Іштван Якубовіч 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 № 25

| | |
|---|---|
| 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 | ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); Патеон Інк., Канада (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 | 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. (ТАК-385/ССТ-101) |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 2 |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 03.12.2011 по 30.09.2013 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Суб'єктів зараховували до подвійного сліпого періоду в 101 центрі в Японії. |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: 495 фактична: 487 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження фази 2 в паралельних групах для оцінки ефективності та безпеки 3 рівнів доз (10, 20 і 40 мг) ТАК-385, які застосовували перорально протягом 12 тижнів, порівняно з плацебо, у жінок з міомою матки. Крім того, оцінювались фармакодинамічні та фармакокінетичні ефекти ТАК-385. Леуплін використовували як еталон для дослідження клінічного контексту ТАК-385. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження фази 2 в паралельних групах. |
| 12. Основні критерії включення | Ендометріоз |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Релуголікс, таблетки по 10, 20 і 40 мг, перорально |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Плацебо |
| 15. Супутня терапія | Приблизно від 78 до 90% суб'єктів отримували якісь супутні препарати протягом періоду лікування в кожній групі. Основними супутніми препаратами були локсопрофену натрію |

| | |
|---|---|
| | гідрат (29-54%), цитрат заліза натрію (20-35%) і ацетамінофен (16-28%). |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p><u>Первинна кінцева точка :</u> (1) Ефективність - Зміна середньої оцінки тазового болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) в кінці періоду лікування</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки :</u> (1) Ефективність - Оцінка тазового болю за ВАШ протягом періоду лікування - Оцінка диспареунії за ВАШ протягом періоду лікування</p> <p><u>Додаткові кінцеві точки :</u> - Тазовий біль - Модифікована оцінка V&V (M-V&V) тазового болю протягом періоду лікування - Оцінка V&V тазового болю під час лікування - Диспареунія - Оцінка M-V&V диспареунії протягом періоду лікування - Оцінка V&V диспареунії протягом періоду лікування - Використання знеболюючих засобів під час лікування - Зменшення крововтрати під час менструації та досягнення аменореї - Якість життя (Endometriosis Health Profile-30 [EHP-30])</p> |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ), небажані явища (НЯ), життєві показники, вага, електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях, клінічні лабораторні аналізи та біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини (сироватковий перехресно зшитий з колагеном N-телопептид [NTx] типу I та кістково-специфічна лужна фосфатаза [КСЛФ]). |
| 18. Статистичні методи | План статистичного аналізу (ПСА) готували та завершували до розкриття розподілу суб'єктів між групами. Цей документ містить додаткову інформацію щодо визначення змінних та методології аналізу з урахуванням всіх цілей дослідження. |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Середній вік рандомізованих суб'єктів коливався від 35,1 до 36,1 року, середній зріст – від 158,6 до 160,8 см, середня вага – від 51,3 до 56,5 кг у всіх групах лікування. Клінічно значущих відмінностей між групами лікування не було. |
| 20. Результати ефективності | <p>Ефективність та безпеку перорального ТАК-385 досліджували у пацієнок з ендометріозом у дозах 10 мг, 20 мг та 40 мг протягом 12 тижнів порівняно з плацебо та лейпрореліну ацетатом в якості активного еталону.</p> <p>При оцінці ефективності щодо первинної кінцевої точки в цьому дослідженні «Зміна від вихідного рівня середньої оцінки тазового болю за ВАШ в кінці періоду лікування» спостерігали статистично значущу різницю між кожною групою ТАК-385 та групою плацебо.</p> <p>Зміна від вихідного рівня середньої оцінки тазового болю за ВАШ у групі ТАК-385 40 мг була порівнянною з групою лейпрореліну.</p> <p>Зміна від вихідного рівня середньої оцінки тазового болю та дисменореї за ВАШ під час кожного візиту, які є вторинними кінцевими точками, збільшувалася залежно від часу від ранньої стадії лікування при більш високих рівнях доз ТАК-385. Що стосується додаткових кінцевих точок, частка днів</p> |

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>використання знеболюючих засобів та об'єм крововтрати під час менструації зменшилися, а частка суб'єктів, які досягли аменореї, зросла залежно від часу та рівнів дози ТАК-385. Концентрація СА125, біохімічного маркера ендометріозу, знижувалася при більш високих рівнях доз дози ТАК-385, причому концентрація в групі ТАК-385 40 мг була приблизно такою ж, як і в групі лейпрореліну.</p> |
| 21. Результати безпеки | <p>При оцінці безпеки основні небажані явища під час лікування, такі як припливи, метрорагія та менорагія, які спостерігались в групах ТАК-385 протягом періоду лікування, вважались пов'язаними з фармакологічними ефектами ТАК-385, із більшою частотою при збільшенні рівнів дози, а також спостерігались в іншому дослідженні у пацієнтів з міомою матки (дослідження ТАК-385/ССТ-001). У групі ТАК-385 40 мг не спостерігалось явної різниці у частоті або часі виникнення небажаних явищ під час лікування порівняно з групою, яка приймала лейпрореліну ацетат. У групі ТАК-385 20 мг мав місце один серйозний випадок аномальних показників печінкових проб. Загальні зміни від вихідного рівня у результатах лабораторних аналізів, пов'язаних з функцією печінки, у кінці періоду лікування були дещо більшими при більш високих рівнях доз ТАК-385, а профіль змін у групі ТАК-385 40 мг був подібним до групи лейпрореліну. Зниження МЦКТ спостерігалось в групах ТАК-385, причому відсоток зміни та часовий профіль МЦКТ були приблизно такими ж, як у дослідженні ТАК-385/ССТ-001 за участю пацієток з міомою матки. При застосуванні дози ТАК-385 40 мг вплив на зниження МЦКТ був подібний тому, що спостерігався при застосуванні лейпрореліну ацетату.</p> |
| 22. Висновок (заклучення) | <p>На підставі даних щодо ефективності та безпеки в цьому дослідженні доза ТАК-385 40 мг вважається ефективною для лікування ендометріозу.</p> |

| | |
|--|---|
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | <p style="text-align: center;">  (підпис) <u>Д-р Іштван Якубовіч</u> Глава 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 № 26

| | |
|---|---|
| 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 | ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); Патеон Інк., Канада (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 | 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 .(ТАК-385/ОСТ-101) |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 2 |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 10.03.2012 по 10.02.2014 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Суб'єктів зараховували до подвійного сліпого періоду в 101 центрі в Японії. |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: 450 фактична: 397 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Метою цього дослідження було оцінити безпеку (включаючи зниження мінеральної щільності кісткової тканини [MD]) розширеної 12-тижневої терапії ТАК-385 (24 тижні від дати першого прийому препарату в період лікування [ВІЗИТ 3] у дослідженні ТАК-385/ССТ-101) у суб'єктів, які брали участь у дослідженні ТАК-385/ССТ-101. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Багатоцентрове довгострокове (понад 12 тижнів) розширене дослідження фази 2 |
| 12. Основні критерії включення | Ендометріоз |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Релуголікс, таблетки по 10, 20 і 40 мг перорально |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Не застосовно |
| 15. Супутня терапія | Супутньою терапією вважались будь-які лікарські засоби, що застосовувались на додаток до досліджуваного |

| | |
|---|--|
| | <p>препарату та призначались лікарем або отримувались суб'єктом без рецепта. Під час кожного візиту суб'єктів запитували, чи приймали вони будь-які ліки, окрім досліджуваного препарату, від моменту підписання інформованої згоди і до кінця дослідження (включаючи вітамінні добавки, безрецептурні препарати та рослинні засоби).</p> |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p>Оцінка тазового болю за ВАШ протягом періоду лікування; Оцінка диспареунії за ВАШ протягом періоду лікування; Тазовий біль; Модифікована оцінка V&V (M-V&V) тазового болю протягом періоду лікування; Оцінка V&V тазового болю під час лікування Диспареунія Оцінка M-V&V диспареунії протягом періоду лікування Оцінка V&V диспареунії протягом періоду лікування Використання знеболюючих засобів під час лікування Зменшення крововтрати під час менструації та досягнення аменореї Якість життя (ЕНР-30);</p> |
| 17. Критерії оцінки безпеки | <p>Мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ), небажані явища (НЯ), життєві показники, вага, електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях, клінічні лабораторні аналізи та біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини (сироватковий перехресно зшитий з колагеном N-телопептид [NTx] типу I та кістково-специфічна лужна фосфатаза [КСЛФ]).</p> |
| 18. Статистичні методи | <p>План статистичного аналізу (ПСА), включаючи детальні процедури статистичного аналізу, додається у звіті про клінічне дослідження (ЗКД), Додаток 16.1.9.</p> |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | <p>Середній вік всіх суб'єктів, які взяли участь у дослідженні ОСТ-101, коливався від 35,3 до 36,6 років, середній зріст від 158,4 до 160,7 см, середня вага - від 51,5 до 56,1 кг у всіх групах лікування. Клінічно значущих відмінностей між групами лікування не було.</p> |
| 20. Результати ефективності | <p>Зміни від вихідного рівня середньої оцінки тазового болю за ВАШ в кінці періоду лікування становили $-3,222 \pm 12,1616$ мм у групі плацебо, $-6,849 \pm 10,5616$ мм у групі ТАК-385 10 мг, $-9,032 \pm 11,8432$ мм у групі ТАК-385 20 мг, $-11,924 \pm 11,269$ мм у групі ТАК-385 40 мг та $-12,552 \pm 12,5609$ мм у групах лейпрореліну та були більшими при більш високих рівнях доз ТАК-385 залежно від часу протягом 24-тижневого періоду лікування. Зміни, пов'язані з дисменореєю, також були більшими при більш високих рівнях доз ТАК-385 залежно від часу протягом періоду лікування. Зміни та профілі оцінки ВАШ для тазового болю та дисменореї у групі ТАК-385 40 мг були подібними до таких у групі лейпрореліну.</p> <p>Результати інших кінцевих точок, пов'язаних з оцінкою ВАШ (максимальне значення, частка днів без болю, частка суб'єктів без болю) щодо тазового болю, дисменореї та диспареунії, були порівнянними з результатами середніх показників ВАШ.</p> |

| | |
|---------------------------|---|
| 21. Результати безпеки | <p>Частота небажаних явищ під час лікування становила від 81% до 98% в усіх групах лікування. Основні небажані явища під час лікування, такі як припливи та метрорагія, вважались пов'язаними з фармакологічною активністю ТАК-385 або лейпрореліну. Порівняно з групою лейпрореліну, помітних відмінностей у частоті або строках небажаних явищ виявлено не було. 2 небажані явища були тяжкими за інтенсивністю; всі інші - від легкого до помірного ступеня. Зареєстровано 7 випадків серйозних небажаних явищ. Один випадок аномальних показників печінкових проб в групі ТАК-385 20 мг вважався пов'язаним, тоді як інші - не пов'язаними з досліджуваним препаратом. Вказане явище швидко минуло після припинення прийому досліджуваного препарату. За винятком 3 помірних небажаних явищ під час лікування у 2 суб'єктів, усі НЯ, пов'язані з функцією печінки, були легкими. Протягом усього періоду застосування спостерігалось безперервне зниження МЦКТ. Відсоток зміни МЦКТ в групі ТАК-385 40 мг і лейпрореліну були порівнянними. Після застосування ТАК-385 протягом 12 тижнів у попередньому дослідженні ТАК-385/ССТ-101 не було виявлено жодних несподіваних проблем з безпекою протягом подовженого 12-тижневого періоду. Тому клінічно значущих проблем щодо безпеки ТАК-385 у дозі до 40 мг протягом 24 тижнів не очікується.</p> |
| 22. Висновок (заключення) | <p>У пацієнтів з ендометріозом вплив ТАК-385 на тазовий біль і дисменорею після застосування протягом 12 тижнів у дослідженні ТАК-385/ССТ-101 зберігався протягом 12 тижнів (всього 24 тижні) і був приблизно подібним у групах ТАК-385 40 мг і лейпрореліну. Значення E2 було пригнічене протягом усього періоду дослідження. На основі даних про безпеку та ефективність у цьому дослідженні, доза 40 мг ТАК-385 вважається ефективною та переносимою при лікуванні ендометріозу.</p> |

| | |
|--|--|
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | <p style="text-align: center;"> (підпис) Д-р Іштван Якубовіч Глава Представництва «Ріхтер Гедсон Нрт.» в Україні</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 № 27

| | |
|---|--|
| 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 (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); Патеон Інк., Канада (виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості) |
| 3. Виробник | Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) (нова діюча речовина) |
| 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 | Оригінальний лікарський засіб |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування | Відкрите рандомізоване тристоронне перехресне дослідження фази 1 для оцінки відносної біодоступності та впливу їжі на ТАК-385 у формі таблеток у здорових суб'єктів (ТАК-385-1010) |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 1 |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 02.03.2015 по 11.06.2015 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Це дослідження проводилось в одному центрі в Сполучених Штатах Америки. |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: Н/З фактична: 54 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <u>Основні цілі:</u> - Оцінити біодоступність ТАК-385 після перорального прийому Рецептuru В Т4 у формі таблеток по 120 мг натще у порівнянні з Рецептурою Т2 у формі таблеток по 120 мг (80 мг+40 мг). - Оцінити біодоступність ТАК-385 після перорального прийому Рецептuru С Т4 у формі таблеток по 120 мг натще у порівнянні з Рецептурою Т2 у формі таблеток по 120 мг (80 мг+40 мг). - Оцінити вплив їжі на фармакокінетику одноразової пероральної дози Рецептuru В Т4 у формі таблеток по 120 мг ТАК-385. |

| | |
|---|---|
| | <p>- Оцінити вплив їжі на фармакокінетику одноразової пероральної дози Рецепттури С Т4 у формі таблеток по 120 мг ТАК-385.</p> <p><u>Вторинна мета:</u></p> <p>- Оцінити безпеку та переносимість одноразової пероральної дози Рецепттури В та С Т4 у формі таблеток по 120 мг ТАК-385.</p> |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Відкрите рандомізоване тристоронне перехресне дослідження одноразової дози. |
| 12. Основні критерії включення | Здорові суб'єкти |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Релуголікс, таблетки по 120 мг, перорально (Рецептури Т2 і Т4) |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Не застосовно |
| 15. Супутня терапія | <p>Супутні препарати, включаючи безрецептурні препарати, засоби для підвищення імунітету, вітамінні добавки та рослинні препарати не дозволялись під час дослідження. Нерегулярне використання ацетамінофену (парацетамолу) ≤ 1 г/добу та інших засобів могло бути схвалено спонсором у кожному конкретному випадку.</p> <p>Якщо у суб'єкта розвивалось захворювання, що вимагало нового виду лікування, дослідник повинен був проконсультуватися зі спонсором, щоб визначити, чи слід припинити прийом досліджуваного препарату та виключити суб'єкта з дослідження.</p> |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Не застосовно. У цьому клінічному дослідженні за участю здорових добровольців ефективність відповіді не оцінювали. |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Частота небажаних явищ, тяжкість і тип НЯ, зміни від вихідного рівня життєвих показників, маси тіла та клінічних лабораторних аналізів. |
| 18. Статистичні методи | <p>Дисперсійний аналіз (ANOVA) проводили для ln-трансформованих ФК параметрів AUC_{∞}, AUC_{120} та C_{max}. Модель включала режим, період і послідовність як фіксовані ефекти, а також суб'єкт всередині послідовності як випадковий ефект. Індивідуальні дані щодо концентрації ТАК-385 у плазмі з часом, а також фактичний час відбору проб були задокументовані за групою та режимом лікування, номером суб'єкта, періодом дослідження та днем дослідження і узагальнені описово за групою лікування та режимом, а також номінальним часом для всіх суб'єктів у популяції, яка підлягає оцінці ФК, який був таким же, як у популяції безпеки в цьому дослідженні. Для узагальнення ФК параметрів ТАК-385 використовували описову статистику, включаючи кількість (N), середнє арифметичне, стандартне відхилення (СВ), CV%, середнє геометричне та CV%, мінімум, максимум та медіану. Середні та індивідуальні профілі концентрації в плазмі/час ТАК-385 для досліджуваних та контрольної рецептур натще, а також досліджуваних рецептур після прийому їжі були представлені у вигляді графіків на лінійній та напівлогарифмічній шкалах.</p> |

| | |
|---|---|
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Усі суб'єкти, включені в дане дослідження, були здоровими чоловіками, більшість з яких були представниками європеїдної раси (81%) та латиноамериканцями (65%). Загальний середній (СВ) вік суб'єктів становив 38,9 (10,8) років, віковий діапазон від 19 до 55 років. Загальна середня вага (СВ) та ІМТ суб'єктів становили 83,4 (12,7) кг та 27,2 (3,2) кг/м ² відповідно. Демографічні характеристики були подібними між групами лікування. |
| 20. Результати ефективності | Не застосовно. |
| 21. Результати безпеки | Загалом, одноразові дози Рецептур Т2 і Т4 ТАК-385 добре переносились учасниками цього дослідження. - Більшість НЯ, що виникли під час дослідження, розвинулись під час лікування. Загалом 3 суб'єкти (11%) у кожній групі лікування мали принаймні 1 небажане явища. - Більшість НЯ були легкими за інтенсивністю; тяжких НЯ під час цього дослідження не було. - Усі НЯ, крім 1, вважалися не пов'язаними з досліджуваним препаратом. Вважалося, що незначне погіршення зору у суб'єкта 10035 (Режими А та В) було пов'язаним із ТАК-385. - Під час цього дослідження жодних випадків СНЯ, смерті або НЯ, що призвели до припинення лікування, не було. - Клінічні лабораторні показники, життєві показники, результати фізичних обстежень та ЕКГ були загалом стабільними у суб'єктів обох груп лікування протягом усього дослідження. |
| 22. Висновок (заключення) | Біодоступність Рецепттури В Т4 ТАК-385 у формі таблеток після перорального прийому була подібною (середнє значення AUC ₁₂₀ і AUC _∞ : -6%) до Рецепттури Т2 натще. - Біодоступність Рецепттури С Т4 ТАК-385 у формі таблеток після перорального прийому була нижчою (середня AUC ₁₂₀ і AUC _∞ : -22%) порівняно з Рецептурою Т2 натще. - Одночасне застосування з їжею (їжа з високим вмістом жиру) знижувало біодоступність Рецепттури В та С Т4 ТАК-385 приблизно на 20% і <10% відповідно. |

| | |
|--|---|
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) |  (підпис) <u>Д-р Іштван Якубовіч</u> 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)

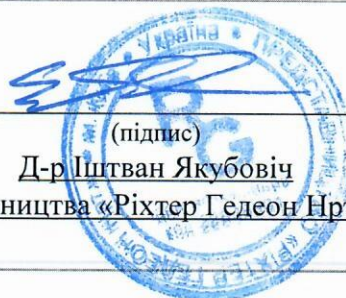
Звіт про клінічне випробування № 28

| | |
|---|--|
| 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 | ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); Патеон Інк., Канада (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 | 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. (ТАК-385-3008) |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 3 |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 26.03.2016 по 19.05.2017 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Суб'єктів зараховували до дослідження в 15 центрах в Японії. |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: 83 фактична: 65 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <u>Основна мета:</u> Оцінити ефективність ТАК-385 40 мг після перорального застосування один раз на добу протягом 12 тижнів порівняно з плацебо у пацієнтів із симптомами болю, пов'язаними з міомою матки. <u>Вторинна мета:</u> Оцінити безпеку ТАК-385 40 мг після перорального застосування один раз на добу протягом 12 тижнів порівняно з плацебо у пацієнтів із симптомами болю, пов'язаними з міомою матки. <u>Додаткова мета:</u> Оцінити фармакодинамічний ефект, тобто концентрації ЛГ, ФСГ, Е2 та прогестерону в крові. |

| | |
|---|---|
| 11. Дизайн клінічного випробування | Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази 3 в паралельних групах |
| 12. Основні критерії включення | Симптоми болю, пов'язані з міомою матки |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Релуголікс, таблетки по 40 мг, перорально |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Плацебо |
| 15. Супутня терапія | Супутнім лікуванням вважались препарати, що приймалися на додаток до досліджуваного препарату. Вони могли бути призначені лікарем або отримані суб'єктом без рецепта. Takeda не надавали супутні препарати. Під час кожного візиту суб'єктів запитували, чи приймали вони будь-які ліки, крім досліджуваного препарату (після підписання інформованої згоди до Візиту 7 [або дострокового припинення]). Всі лікарські засоби, включаючи вітамінні добавки, безрецептурні засоби та пероральні рослинні препарати документували в електронній ІПК. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Оцінки NRS Обсяг міоми та об'єм матки Застосування знеболюючих засобів Оцінки UFS-QOL |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Змінні безпеки включали небажані явища, життєві показники, вагу, стандартну ЕКГ у 12 відведеннях, клінічні лабораторні аналізи та стан відновлення менструації. |
| 18. Статистичні методи | Опис запланованих статистичних методів представлено в протоколі (Додаток 16.1.1 до Звіту про клінічне дослідження) та в Плані статистичного аналізу (ПСА) (Додаток 16.1.9.1 до ЗКД). |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Середній вік становив 40,5 років у групі TAK-385 40 мг та 42,6 року у групі плацебо (далі в тому ж порядку), середній зріст - 157,5 та 159,2 см, а середня вага – 57,55 та 57,47 кг. Клінічно значущих відмінностей у цих демографічних характеристиках між групами лікування не було. |
| 20. Результати ефективності | У FAS частка суб'єктів з максимальною оцінкою NRS 1 або менше протягом 28 днів до останньої дози досліджуваного препарату була вищою в групі TAK-385 40 мг (57,6%), ніж у групі плацебо (3,1%). Різниця між групами лікування була статистично значущою (відношення шансів 42,071; 95% ДІ, від 5,113 до 346,181; точний критерій Фішера, $p < 0,0001$). Результат вторинного аналізу первинної кінцевої точки з використанням PPS продемонстрував надійність результатів первинної кінцевої точки. Частка суб'єктів з максимальною оцінкою NRS 0 протягом 28 днів до останньої дози досліджуваного препарату була вищою в групі TAK-385 40 мг (48,5%), ніж у групі плацебо (3,1%) (відношення шансів 29,176; 95% ДІ, від 3,555 до 239,478), як і частка суб'єктів з максимальною оцінкою NRS 1 або менше (первинна кінцева точка). Середня оцінка NRS (середнє значення \pm СВ) протягом 28 днів до останньої дози досліджуваного препарату становила $0,50 \pm 0,967$ у групі TAK-385 40 мг та $0,99 \pm 1,274$ у групі плацебо, причому зміна від вихідного рівня у групі TAK-385 40 мг була більшою, ніж у групі плацебо (середнє значення \pm |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>СВ, $-1,30 \pm 1,017$ та $-0,36 \pm 0,593$, відповідно). Міжгрупова різниця середніх оцінок NRS протягом 28 днів до останньої дози досліджуваного препарату становила $-0,49$ (95% ДІ, від $-1,050$ до $0,069$).</p> <p>Відсоток (середнє значення \pm СВ) днів без больових симптомів (NRS=0) протягом 28 днів до останньої дози досліджуваного препарату становив $76,73 \pm 32,006\%$ у групі ТАК-385 40 мг і $64,78 \pm 29,015\%$ у групі плацебо, причому зміна від вихідного рівня в групі ТАК-385 40 мг було більшою, ніж у групі плацебо (середнє значення \pm СВ, $29,91 \pm 26,072\%$ та $6,51 \pm 17,970\%$ відповідно). Міжгрупова різниця у відсотках днів без больових симптомів (NRS=0) протягом 28 днів до останньої дози досліджуваного препарату становила $11,96\%$ (95% ДІ, від $-3,201$ до $27,112$).</p> |
| 21. Результати безпеки | <p>Загальна частота небажаних явищ під час лікування становила $87,9\%$ (29/33 суб'єкта) у групі ТАК-385 40 мг і $56,3\%$ (18/32) у групі плацебо. Частота була вищою в групі ТАК-385 40 мг, ніж у групі плацебо. Більшість НЯ були легкими або помірними. Про тяжкі небажані явища повідомлялося в 1 суб'єкта в групі ТАК-385 40 мг (безсоння, депресія та приливи). Загальна частота НЯ, пов'язаних з досліджуваним препаратом, становила $87,9\%$ (29/33) у групі ТАК-385 40 мг і $21,9\%$ (7/32) у групі плацебо. Частота була вищою в групі ТАК-385 40 мг, ніж у групі плацебо. Жодні серйозні небажані явища під час лікування у цьому дослідженні зареєстровані не були.</p> |
| 22. Висновок (заключення) | <p>У цьому дослідженні вивчали ефективність та безпеку ТАК-385 40 мг перорально 1 раз на добу протягом 12 тижнів в порівнянні з плацебо у суб'єктів, які мали симптоми болю, пов'язані з міомою матки.</p> <p>Результати оцінки ефективності продемонстрували значний вплив лікування ТАК-385 40 мг на симптоми болю, пов'язані з міомою матки.</p> <p>ТАК-385 40 мг добре переносився суб'єктами з симптомами болю, пов'язаними з міомою матки, протягом 12 тижнів. Жодних нових проблем з безпекою в цьому дослідженні виявлено не було.</p> |

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 № 29

| | |
|---|---|
| 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 | ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); Патеон Інк., Канада (виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості) |
| 4. Проведені дослідження: | X 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 | 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. (C27002) |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 2 |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 26.03.2014 по 23.12.2015 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | 23 центри в Північній Америці (4 в Канаді та 19 у США) |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: Н/З фактична: 136 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <u>Основна мета</u> - Оцінити ефективність застосування ТАК-385 для досягнення та підтримки пригнічення тестостерону (<50 нг/дл) <u>Вторинні цілі</u> - Оцінити безпеку та переносимість ТАК-385. - Оцінити ефективність зниження рівня ПСА. - Визначити час до досягнення кастраційного рівня тестостерону <50 нг/дл і <20 нг/дл. - Оцінити популяційну фармакокінетику (ФК) ТАК-385 у пацієнтів з раком передміхурової залози. - Додатково оцінити інші фармакодинамічні (ФД) маркери ТАК-385. |

| | |
|---|--|
| | - Оцінити якість життя (ЯЖ), пов'язану з андрогенною депривацією та відновленням після ААТ, за допомогою валідованих інструментів оцінки результатів, повідомлених пацієнтами (РПП) (25-компонентний Модуль раку простати [P25] Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC), Шкала симптомів у старіючих чоловіків [AMS] та Опитувальник щодо якості життя EORTC [QLQ]-C30). |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Рандомізоване відкрите дослідження в трьох паралельних групах |
| 12. Основні критерії включення | 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 | Лейпрорелін 22,5 мг для ін'єкцій |
| 15. Супутня терапія | Лікарські засоби, які застосовувались пацієнтами, та проведені їм терапевтичні процедури реєстрували в електронній ІРК від початку скринінгу до 30 днів після останньої дози ТАК-385 або 12 тижнів плюс 30 днів після останньої ін'єкції лейпрореліну. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <ul style="list-style-type: none"> • Оцінка рівня тестостерону • Оцінка рівня ПСА (простат-специфічного антигену). • Оцінка передміхурової залози • Оцінка ФК • Оцінка ФД |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Для оцінки безпеки та переносимості ТАК-385 аналізували небажані явища (НЯ) та отримували лабораторні показники, життєві показники, фізичні обстеження (включаючи дослідження очей за допомогою щілинної лампи), електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях. |
| 18. Статистичні методи | Жодних формальних статистичних відмінностей не пропонували та не висували в якості гіпотези між 2 рівнями дози ТАК-385 або між ТАК-385 і лейпрореліном. Основною метою цього дослідження було продемонструвати тривалу кастрацію (тестостерон <50 нг/дл) у >90% пацієнтів при 1 або обох рівнях дози ТАК-385 (фаза 2), починаючи після 4 тижнів лікування ТАК-385 і до 1-го дня 25 тижня. Показники кастрації оцінювали з використанням двостороннього 95% довірчого інтервалу (ДІ). Щодо статистичних правил прийняття рішень, дослідження вважалося успішним, якщо нижня межа двостороннього 95% ДІ принаймні 1 з рівнів дози ТАК-385 була >90%. |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Демографічні характеристики були подібними між групами лікування: більшість пацієнтів були представниками європеїдної раси; середній вік становив приблизно від 68 до 72 років. Результати цього дослідження показують, що пероральне |

| | |
|------------------------------------|--|
| | <p>застосування ТАК-385 (80 мг 1 раз на добу або 120 мг 1 раз на добу) забезпечувало швидке зниження рівня тестостерону протягом першого тижня лікування.</p> |
| <p>20. Результати ефективності</p> | <p>ТАК-385 (80 або 120 мг 1 раз на добу, з попередньою навантажувальною дозою на 1-й день) продемонстрував швидкі ефекти зниження рівня тестостерону, подібні до ефектів у більшості пацієнтів, які зазнали медичної кастрації (тестостерон <50 нг/дл) до кінця 7 днів лікування. Ці результати узгоджуються з механізмом дії антагоніста рецепторів ГнРГ, на відміну від спалахів тестостерону та відносно пізнішого початку кастрації, що спостерігалися в групі лейпрореліну та в інших дослідженнях.</p> <p>- Ефективна кастрація досягалась та підтримувалася між 1-м днем 5 тижня і 1-м днем 25 тижня у кожній групі лікування (ТАК-385 80 мг 1 раз на добу: 91%; ТАК-385 120 мг 1 раз на добу: 91% ; лейпрорелін: 96%), а також до 1-го дня 49 тижня у кожній групі лікування (ТАК-385 80 мг 1 раз на добу: 88%; ТАК-385 120 мг 1 раз на добу: 83%; лейпрорелін: 92 %). Зведені показники кастрації не цензуровані щодо пацієнтів, які припинили лікування з інших причин, ніж невдале зниження рівня тестостерону, що обумовлює вірогідну недооцінку ймовірності досягнення стійкої кастрації.</p> <p>- Частка пацієнтів, які досягли рівня тестостерону <20 нг/дл (0,69 нмоль/л) на 1-й день 25 тижня у групах ТАК-385 80 і 120 мг 1 раз на добу (70% і 76% відповідно), була принаймні настільки ж великою, як і в групі лейпрореліну (75%).</p> <p>- Хоча в цьому дослідженні критерій «успіху» нижньої межі 95% ДІ для тривалої кастрації в усі точки часу, починаючи з 5 тижня, 90% для будь-якої групи ТАК-385, не був виконаний, оцінка на 24 тижні становить 95% для обох груп ТАК-385 разом у пацієнтів, які завершили 24-тижневе лікування, свідчить про те, що ТАК-385 є високоефективним у забезпеченні досягнення та підтримці кастрації. Ці результати також узгоджуються з паралельним дослідженням (C27003), в якому загальна оцінка для дози 120 мг 1 раз на добу протягом 24 тижнів становила 95% з нижньою межею 95% ДІ 87,1.</p> <p>- Часовий перебіг, інтенсивність та загальна картина відповіді ПСА (каскадна діаграма, зниження рівня ПСА на $\geq 50\%$ або $\geq 90\%$, абсолютні значення та найнижчий рівень) були подібними між групами ТАК-385. Група лейпрореліну мала нижчі значення ПСА на початковому етапі та протягом 48 тижнів лікування порівняно з групами ТАК-385, але відсоток зміни від вихідного рівня був подібним до такого у групах ТАК-385. Узгоджуючись із кінетикою зниження рівня тестостерону, у меншого відсотка пацієнтів в групі лейпрореліну (17%) відзначалось зниження рівня ПСА принаймні на</p> |

| | |
|------------------------|---|
| | <p>50% до 1-го дня 5 тижня порівняно з групами ТАК-385 80 мг (75%) і 120 мг (83%).</p> <ul style="list-style-type: none"> - У невеликій когорті пацієнтів з наявними даними 12-тижневого спостереження після лікування середні значення рівня тестостерону були вищими в групах перорального ТАК-385 під час візитів завершення лікування, подальшого спостереження та завершення дослідження, ніж у пацієнтів, які отримували ін'єкції депо лейпрореліну тривалої дії (3 місяці). - У всіх 3 групах лікування спостерігались позитивні середні відсоткові зміни від вихідного рівня загальних показників AMS понад 15% під час кожного візиту дослідження, що вказує на погіршення симптомів. - Очевидної різниці між групами лікування ТАК-385 і лейпрореліном з точки зору глобальних оцінок ЯЖ за EORTC QLQ-C30 виявлено не було. За кількома параметрами QLQ-C30 пацієнти в групі ТАК-385 мали кращі бали порівняно з групою лейпрореліну під час апостеріорного аналізу. - Глобальні оцінки ЯЖ за EORTC QLQ-C30 на 1-й день 25 тижня були подібними із середніми змінами від вихідного рівня на -6,4 бала (ТАК-385 80 мг 1 раз на добу), -2,3 бала (ТАК-385 120 мг 1 раз на добу) та -6,9 бала (лейпрорелін). Обидва види лікування негативно вплинули на кілька параметрів EORTC QLQPR25, зокрема домен сексуальної активності та симптомів, пов'язаних з гормональним лікуванням. - У невеликій підгрупі пацієнтів із наявними 12-тижневими даними про відновлення рівнів після припинення 48-тижневого лікування, що узгоджуються з даними про відновлення рівня тестостерону, показники якості життя, такі як AMS та оцінки сексуальної активності за EORTC QLQ-PR25, покращилися більше в групах ТАК-385, ніж у групі лейпрореліну. - Спостережувані мінімальні концентрації ТАК-385 при дозах 80 мг 1 раз на добу і 120 мг 1 раз на добу досягали рівноважного стану протягом першого тижня. Збільшення системної експозиції ТАК-385 було приблизно пропорційним дозі з середніми мінімальними концентраціями, які залишалися протягом 48 тижнів лікування приблизно рівними або вдвічі вищими цільового рівня 4 нг/мл після добових доз 80 і 120 мг, відповідно, для ефективної кастрації. |
| 21. Результати безпеки | <p>Загальний профіль безпеки пацієнтів, які отримували ТАК-385, був задовільним і в цілому порівнянним з аналогами пептиду ГнРГ для ін'єкцій. У тих пацієнтів, які припинили лікування через 48 тижнів, рівень тестостерону відновлювався швидше у пацієнтів, які отримували ТАК-385. Оцінки якості життя свідчать про те, що це може забезпечити потенційну додаткову користь для</p> |

| | |
|---------------------------|--|
| | пацієнтів, які отримують ААТ обмеженої тривалості. |
| 22. Висновок (заклучення) | <p>У цьому дослідженні 48-тижневої антиандрогенної терапії (ААТ) у пацієнтів із поширеним гормоночутливим раком передміхурової залози пероральний антагоніст рецепторів ГнРГ ТАК-385 (релуголікс) добре переносився та продемонстрував ефективність з точки зору швидкого досягнення та подальшого підтримання ефективної кастрації протягом 24 тижнів, що було попередньо визначеною первинною кінцевою точкою. Ефективність також зберігалася протягом 48 тижнів у пацієнтів, які залишалися в дослідженні принаймні протягом цього періоду часу. Наразі триває додаткова фаза, що передбачає до 96 тижнів лікування. Як і очікувалося, зниження рівня тестостерону було більш швидким, ніж при 3-місячному застосуванні депо лейпрореліну, який вводили меншій рандомізованій контрольній когорті пацієнтів. Загальна стійка ефективність ТАК-385 була відмінною; однак дещо нижчі оцінки, ніж для лейпрореліну, свідчать про те, що вибір пацієнта та дотримання режиму дозування будуть важливими факторами для майбутніх досліджень.</p> |

| | |
|--|---|
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) |  <p>(підпис) <u>Д-р Іштван Якубовіч</u> <u>Глава Представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.» в</u> <u>Україні</u></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 № 30

| | |
|---|--|
| 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 | ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); Патеон Інк., Канада (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 для оцінки безпеки, фармакокінетики та фармакодинаміки монотерапії релуголіксом та релуголіксу у поєднанні з гормональною терапією прикриття протягом 6 тижнів у здорових жінок у пременопаузі. (MVT-601-1001) |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 1 |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 16.06.2016 по 21.09.2016 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | США |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: Н/З фактична: 48 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Метою цього дослідження фази 1 було охарактеризувати безпеку, переносимість, фармакокінетику (ФК) та фармакодинаміку (ФД) повторного перорального прийому релуголіксу 40 мг 1 раз на добу у комбінації з додатковою терапією естрогеном/прогестинном. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Рандомізоване відкрите дослідження повторних доз. |
| 12. Основні критерії включення | Суб'єкт мав право на включення в це дослідження тільки в тому випадку, якщо застосовувалися всі наступні критерії: 1. Здоровий, як встановили дослідники. 2. Жінки в пременопаузі у віці від 18 до 48 років. 3. Жінка мала право брати участь, якщо вона була: - не репродуктивного віку - репродуктивного віку і погодилися на прийнятні бар'єрні методи контрацепції 4. Концентрації E2, P, LH і FSH в межах: -0,5x від нижніх меж нормального діапазону, і |

| | |
|---|--|
| | <p>- в 2х перевищує верхні межі нормального діапазону (ULN).</p> <p>5. Регулярні менструації в анамнезі.</p> <p>6. Маса тіла ≥ 45 кг та індекс маси тіла в межах 20-36 кг/м².</p> |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Релуголікс, таблетки по 40 мг, перорально |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Релуголікс, таблетки по 40 мг, і Е2/НЕТА (таблетки по 1 мг/0,5 мг), перорально |
| 15. Супутня терапія | Супутні препарати, які призначались суб'єктам для лікування небажаних явищ, узагальнені у Таблиці 10-4 Звіту про клінічне дослідження. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Рівноважні ФК параметри релуголіксу, Е2, Е1, ЕЕ, НЕТА на 3-му і 6-му тижні. Площа під кривою "концентрація-час" від нульової точки часу до 24 години (AUC 0-24). Концентрація до прийому дози (Strough), середня концентрація (Cavg), максимальна концентрація (Cmax), час досягнення максимальної концентрації (tmax) і період напіввиведення в кінцевій фазі (t 1/2, як дозволяють дані). |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Параметри безпеки та переносимості, включаючи небажані явища (НЯ), клінічні лабораторні аналізи, електрокардіограми (ЕКГ), оцінки життєвих показників і сироваткові маркери резорбції кісткової тканини NTx і СТх. Маркери ФД в плазмі Р, ФСГ і ЛГ. Частота і тяжкість припливів. |
| 18. Статистичні методи | Формальні статистичні аналізи не планувались, оскільки в дослідженні було охарактеризовано профілі ФК/ФД та безпеку застосування релуголіксу окремо або релуголіксу в поєднанні з додатковою гормональною терапією Е2/НЕТА. |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Загалом 48 суб'єктів мали право на включення до дослідження (підписали інформовану згоду та завершили процедури скринінгу) і були зараховані. 46 з 48 суб'єктів (95,8%) завершили дослідження (пройшли всі етапи дослідження, включаючи контрольний візит). 1 з 48 суб'єктів відкликав згоду і був виключений з дослідження на 53-й день, а 1 з 48 суб'єктів був недоступний для подальшого спостереження на 64-й день: ці 2 суб'єкти не завершили всі процедури дослідження. |
| 20. Результати ефективності | <p>Параметри ФК релуголіксу досягали рівноважного стану через 1-2 тижні і не зазнавали впливу додавання Е2/НЕТА 1 мг/0,5 мг.</p> <p>Маса тіла не була сильним або постійним предиктором експозиції релуголіксу.</p> <p>Додавання Е2/НЕТА 1 мг/0,5 мг до релуголіксу 40 мг призвело до 3,3-кратного підвищення експозиції Е2 в порівнянні з релуголіксом окремо.</p> <p>Пригнічення Е2 до < 20 пг/мл на 6-му тижні було досягнуто у 72% пацієнтів, які отримували релуголікс 40</p> |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>мг, і у 26,1% пацієнтів, які отримували релуголікс 40 Е2/НЕТА 1 мг/0,5 мг.</p> <p>Лікування релуголіксом 40 мг призводило до пригнічення ФСГ, ЛГ, П. Ел. та Е2: при додаванні Е2/НЕТА медіанні значення Сtrough та Сmax 6-го тижня становили приблизно 25 та 45 пг/мл відповідно, в діапазоні, пов'язаному зі зниженою резорбцією кісткової тканини.</p> <p>Сироваткові концентрації NTx та СТх були значно вищими у суб'єктів, які отримували релуголікс 40 мг окремо, ніж у тих, хто отримував релуголікс 40 мг Е2/НЕТА (1 мг 0,5 мг).</p> |
| 21. Результати безпеки | <p>Лікування релуголіксом у дозі 40 мг загалом добре переносилося, а профіль безпеки відповідав фармакологічним ефектам, пов'язаним із пригніченням статевих гормонів, зокрема Е2, із супутніми припливами та зменшенням або нерегулярністю менструальних кровотеч.</p> <p>Додавання Е2 НЕТА 1 мг 0,5 мг до релуголіксу 40 мг призвело до зниження частоти припливів і меншого зменшення менструальних кровотеч протягом 6-тижневого періоду спостереження, але не змінило загальний добре переносимий профіль безпеки, який спостерігався при застосуванні релуголіксу окремо.</p> |
| 22. Висновок (заключення) | <p>Загалом, Режим лікування А (релуголікс 40 мг) 1 раз на добу, окремо і Режим лікування В (релуголікс 40 мг у комбінації з гормональною додатковою терапією з Е2/НЕТА [1 мг/0,5 мг]) добре переносилися даною досліджуваною популяцією здорових жінок у пременопаузі, які отримували лікування протягом 6 тижнів. Дані ФК та ФД при застосуванні комбінації релуголіксу та Е2/НЕТА, включаючи медіанні значення Сtrough Е2 приблизно 25 пг/мл та Сmax приблизно 45 пг/мл (діапазон, пов'язаний зі зниженою резорбцією кісткової тканини), обґрунтовують використання цієї комбінації у дослідженнях Фази 3 для оцінки сильних менструальних кровотеч, пов'язаних з міомою матки, та болю, пов'язаного з ендометріозом.</p> |

аявник (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 № 31

| | |
|---|--|
| 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 | ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); Патеон Інк., Канада (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 в паралельних групах для оцінки фармакокінетики та безпеки релуголіксу у суб'єктів з печінковою недостатністю та відповідних здорових контрольних суб'єктів (MVT-601-1002) |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 1 |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 01.09.2016 по 24.10.2017 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | США |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: Н/З фактична: 24 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Порівняти параметри фармакокінетики релуголіксу в плазмі у суб'єктів з різним ступенем печінкової недостатності зі здоровими контрольними групами відповідно до статі, віку та маси тіла. Визначити безпеку та переносимість одноразової дози релуголіксу у суб'єктів з печінковою недостатністю. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Відкрите дослідження однієї дози в паралельних групах |
| 12. Основні критерії включення | Суб'єкти з печінковою недостатністю |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Релуголікс, таблетки по 40 мг, перорально |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Н/З |
| 15. Супутня терапія | Здорові суб'єкти утримувались від прийому лікарських засобів, що відпускаються за рецептом або без рецепта |

| | |
|---|---|
| | <p>(включаючи вітаміни та дієтичні або рослинні добавки), протягом 7 днів (або 14 днів, якщо препарат був потенційним індуктором чи інгібітором CYP3A/P-гр) або 5 періодів напіввиведення (залежно від того, що було довше) до першої дози досліджуваного препарату до завершення контрольного візиту, якщо, на думку дослідників та спонсора, супутнє лікування не вимагалося для належного догляду за суб'єктом.</p> <p>Суб'єктам із печінковою недостатністю заборонялося використовувати лікарські засоби, що є помірними/сильними індукторами або інгібіторами CYP3A та P-гр за 14 днів до прийому дози до отримання кінцевого зразка для аналізу фармакокінетики.</p> |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p>Параметри ФК релуголіксу в плазмі: площа під кривою концентрація-час від нульової часової точки до останньої вимірюваної концентрації (AUC 0-t), площа під кривою концентрація-час від нульової часової точки, екстрапольованої до безкінечності (AUC 0-∞), максимальна концентрація (C_{max}), час до максимальної концентрації (t_{max}), період напіввиведення в кінцевій фазі (t_{1/2}), пероральний кліренс (CL/F) та уявний об'єм розподілу (V_z/F).</p> |
| 17. Критерії оцінки безпеки | <p>Параметри безпеки та переносимості, включаючи небажані явища, супутні препарати, клінічні лабораторні аналізи, електрокардіограми (ЕКГ) та оцінки життєвих показників.</p> |
| 18. Статистичні методи | <p>Детальна інформація про статистичні методи, використані у дослідженні, міститься в Плані статистичного аналізу (Додаток 16.1.9 до Звіту про клінічне дослідження)</p> |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | <p>Медіанний вік суб'єктів у цьому дослідженні становив 57,0 років (діапазон від 45 до 64 років). Більшість суб'єктів були чоловіками (18 з 24 суб'єктів) і переважно представниками європеїдної раси (15 з 24 суб'єктів).</p> |
| 20. Результати ефективності | <p>Після одноразового перорального прийому релуголіксу 40 мг C_{max} та AUC релуголіксу в плазмі були подібними у пацієнтів із нормальною функцією нирок та у пацієнтів з легкою або помірною печінковою недостатністю. Варіабельність між суб'єктами була відносно високою в цьому дослідженні (від 79,1% до 99,1% для параметрів AUC), хоча середні геометричні ФК параметри узгоджувалися з попередніми дослідженнями з використанням дози релуголіксу 40 мг. Порівняння легкої або помірної недостатності зі здоровою контрольною групою показало, що середні геометричні співвідношення були між 68,6% і 117%, хоча довірчі межі були широкими через мінливість у кожній когорті. Регресійний аналіз параметрів фармакокінетики релуголіксу та показника Чайлд-П'ю або показників функції печінки (альбумін, білірубін або протромбіновий час) не виявив значущих зв'язків між функцією печінки та експозицією релуголіксу, що узгоджується з первинними статистичними порівняннями. Разом ці дані підтверджують висновок про те, що легка або помірна печінкова недостатність не здійснює суттєвого впливу на експозицію релуголіксу.</p> |

| | |
|---------------------------|---|
| 21. Результати безпеки | <p>Лікування релуголіксом 40 мг загалом добре переносилося чоловіками та жінками з нормальною функцією печінки та легкою або помірною печінковою недостатністю.</p> <p>Помірних або тяжких небажаних явищ, серйозних небажаних явищ або випадків смерті не реєструвалось. Жодні суб'єкти не вибули з дослідження через небажані явища під час лікування.</p> <p>Загалом, кількість та частота небажаних явищ під час лікування були подібними після прийому одноразової пероральної дози релуголіксу 40 мг у суб'єктів із нормальною функцією печінки (когорти 1) та суб'єктів із легкою або помірною печінковою недостатністю (когорти 2 та 3 відповідно).</p> <p>Оцінки безпеки, включаючи життєві показники, фізичні обстеження, клінічні лабораторні аналізи та дані ЕКГ, були в цілому без особливостей.</p> |
| 22. Висновок (заклучення) | <p>У цій популяції з 24 чоловіків та жінок з нормальною функцією печінки та легкою або помірною печінковою недостатністю, які отримували одноразову дозу релуголіксу 40 мг, дані дослідження підтверджують наступні висновки:</p> <p>Фармакокінетика</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC та C_{max} релуголіксу були подібними у суб'єктів із нормальною функцією печінки та у пацієнтів із легкою або помірною печінковою недостатністю; • Значущих зв'язків між параметрами експозиції релуголіксу та оцінками Чайлд-П'ю або показниками функції печінки альбумін, білірубін або протромбіновий час) не було. |

| | |
|--|--|
| 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 № 32

| | |
|---|--|
| 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 | ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); Патеон Інк., Канада (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 в паралельних групах для оцінки фармакокінетики та безпеки релуголіксу у суб'єктів з тяжкою нирковою недостатністю та відповідних здорових контрольних суб'єктів. (MVT-601-1003) |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 1 |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 26.10.2016 по 10.05.2017 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | США |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: Н/З фактична: 16 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Порівняти параметри фармакокінетики (ФК) релуголіксу в плазмі у суб'єктів із тяжкою нирковою недостатністю зі здоровими контрольними групами відповідно до статі, віку та маси тіла після перорального прийому. Визначити безпеку та переносимість одноразової дози релуголіксу у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Відкрите дослідження однієї дози в паралельних групах |
| 12. Основні критерії включення | <i>Здоровий суб'єкт:</i> Здорові суб'єкти визначались як особи з кліренсом креатиніну ≥ 90 мл/хв за рівнянням Кокрофта-Голта під час скринінгу, які не мали клінічно значущих захворювань або станів відповідно до анамнезу, |

| | |
|---|--|
| | <p>фізичного обстеження, лабораторних досліджень та інших тестів.</p> <p><i>Суб'єкт з нирковою недостатністю:</i></p> <p>Суб'єкти з нирковою недостатністю визначались як особи з рШКФ <30 мл/хв/1,73 м², за рівнянням Леві/MDRD під час скринінгу.</p> |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Релуголікс, таблетки по 40 мг, перорально |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Н/З |
| 15. Супутня терапія | <p>Здорові суб'єкти утримувались від прийому лікарських засобів, що відпускаються за рецептом або без рецепта (включаючи вітаміни та дієтичні або рослинні добавки), протягом 7 днів (або 14 днів, якщо препарат був потенційним індуктором чи інгібітором СYP3A/P-<i>gp</i>) або 5 періодів напіввиведення (залежно від того, що було довше) до першої дози досліджуваного препарату до завершення контрольного візиту, якщо, на думку дослідників та спонсора, супутнє лікування не вимагалось для належного догляду за суб'єктом.</p> <p>Суб'єктам із печінковою недостатністю заборонялося використовувати лікарські засоби, що є помірними/сильними індукторами або інгібіторами СYP3A та P-<i>gp</i> за 14 днів до прийому дози до отримання кінцевого зразка для аналізу фармакокінетики.</p> |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p>Параметри фармакокінетики релуголіксу в плазмі :</p> <ul style="list-style-type: none"> • площа під кривою концентрація-час від нульової часової точки до останньої вимірюваної концентрації (AUC_{0-t}), • площа під кривою концентрація-час від нульової часової точки, екстрапольованої до безкінечності ($AUC_{0-\infty}$), • максимальна концентрація (C_{max}), • час до максимальної концентрації (T_{max}), • період напіввиведення в кінцевій фазі ($t_{1/2}$), • о пероральний кліренс (CL/F) • уявний об'єм розподілу (V_z /F) |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Параметри безпеки та переносимості, включаючи небажані явища, супутні препарати, клінічні лабораторні аналізи, електрокардіограми (ЕКГ) та оцінки життєвих показників. |
| 18. Статистичні методи | Детальна інформація про статистичні методи, використані у дослідженні, міститься в Плані статистичного аналізу (Додаток 16.1.9 до Звіту про клінічне дослідження) |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Медіанний вік суб'єктів у цьому дослідженні становив 63,0 років (діапазон від 29 до 75 років). Більшість суб'єктів були чоловіками (12 з 16 суб'єктів) і переважно представниками європеїдної раси (11 з 16 суб'єктів). |

| | |
|-----------------------------|---|
| 20. Результати ефективності | <p>Після одноразового перорального прийому релуголіксу 40 мг плазмова концентрація (AUC 0-t) релуголіксу збільшувалася вдвічі у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю порівняно з суб'єктами з нормальною функцією нирок, хоча верхній 75-й перцентиль експозиції (AUC 0-t) був приблизно в 1,5 рази вищим у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю порівняно з суб'єктами з нормальною функцією нирок.</p> <p>1 суб'єкт із нормальною функцією нирок мав набагато нижчу експозицію релуголіксу, ніж інші суб'єкти в когорті, але показник AUC 0-∞ для цього суб'єкта не повідомлявся, що призвело до упередженого порівняння параметра AUC 0-∞ між когортами. Коли AUC 0-t або AUC 0-∞ порівнювали між когортами з виключенням цього суб'єкта, експозиція релуголіксу збільшувалася в 1,5 рази у пацієнтів з нирковою недостатністю. C_{max} і t_{1/2} були загалом подібними між когортами. Статистично значущих зв'язків між параметрами впливу релуголіксу та показниками функції нирок не було.</p> |
| 21. Результати безпеки | <p>Загалом у 5 із 16 суб'єктів (31,3%) під час дослідження виникли 7 небажаних явищ, проте більшість з цих явищ вважалися дослідником не пов'язаними з досліджуваним препаратом. Небажані явища під час лікування були переважно легкими, і всі минули до завершення дослідження. Помірних або тяжких небажаних явищ, серйозних небажаних явищ або випадків смерті не реєструвалось. Жодні суб'єкти не вибули з дослідження через небажані явища під час лікування. Загалом, кількість та частота небажаних явищ під час лікування були вищими після прийому одноразової пероральної дози релуголіксу 40 мг у суб'єктів із нормальною функцією нирок (когорта 1), ніж у суб'єктів з тяжкою нирковою недостатністю (когорта 2). Оцінки безпеки, включаючи життєві показники, фізичні обстеження, клінічні лабораторні аналізи та дані ЕКГ, були в цілому без особливостей.</p> |
| 22. Висновок (заключення) | <p>У цій популяції з 8 пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю та 8 пацієнтів із нормальною функцією нирок, які отримували одноразову дозу релуголіксу 40 мг, дані дослідження підтверджують наступні висновки:</p> <p>Фармакокінетика</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC релуголіксу в плазмі була вдвічі вищою у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю порівняно з суб'єктами з нормальною функцією нирок, але цей показник зменшився до 1,5 разів, коли одного суб'єкта з нормальною функцією нирок і дуже низькою експозицією релуголіксу було виключено з аналізу. C_{max} і t_{1/2} були подібними між групами. • Статистично значущих зв'язків між параметрами впливу релуголіксу та показниками функції нирок не було. |

| | |
|--|--|
| | <p>Безпека</p> <ul style="list-style-type: none">• Лікування одноразовою дозою релуголіксу 40 мг загалом добре переносилося пацієнтами з тяжкою нирковою недостатністю та пацієнтами з нормальною функцією нирок.• Помірних або тяжких небажаних явищ, серйозних небажаних явищ або випадків смерті не реєструвалось. Жодні суб'єкти не вибули з дослідження через небажані явища під час лікування.• Загалом, кількість та частота небажаних явищ під час лікування були вищими після прийому одноразової пероральної дози релуголіксу 40 мг у суб'єктів із нормальною функцією нирок (когорта 1), ніж у суб'єктів з тяжкою нирковою недостатністю (когорта 2).• Оцінки безпеки, включаючи життєві показники, фізичні обстеження, клінічні лабораторні аналізи та дані ЕКГ, були в цілому без особливостей. |
|--|--|

| | |
|--|--|
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) |  (підпис) Д-р Іштван Якубовіч Глава Представництва «Ріхтер Тедсон 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 № 33

| | |
|---|--|
| 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 | ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії); Патеон Інк., Канада (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 | 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 (ТАК-385/ССТ-002) |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 2 |
| 7. Період проведення клінічного випробування | з 05.03.2016 по 25.09.2017 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Суб'єкти були зараховані до періоду лікування в 34 центрах в Японії. |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: Н/З фактична: 280 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <u>Основна мета:</u> Оцінити ефективність ТАК-385 40 мг перорально 1 раз на добу протягом 12 тижнів порівняно з ін'єкцією лейпрореліну (1 раз/4 тижні, 1,88 або 3,75 мг підшкірно/щоразу) у суб'єктів з міомою матки. <u>Вторинна мета:</u> Оцінити ефективність та безпеку ТАК-385 40 мг перорально 1 раз на добу протягом 24 тижнів порівняно з ін'єкцією лейпрореліну (1 раз/4 тижні, 1,88 або 3,75 мг підшкірно/щоразу) у суб'єктів з міомою матки. Додаткова мета: Оцінити фармакодинамічний ефект, тобто концентрації в крові ЛГ, ФСГ, Е2 та прогестерону. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження не меншої ефективності фази 3 в паралельних групах. |

| | |
|---|---|
| 12. Основні критерії включення | Міома матки |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <ul style="list-style-type: none"> • Одна таблетка релуголіксу 40 мг на добу, перорально |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | <ul style="list-style-type: none"> • Одна таблетка плацебо на добу • Одна ін'єкція лейпрореліну (1,88 або 3,75 мг) 1 раз/4 тижні |
| 15. Супутня терапія | Супутнім лікуванням вважались препарати, що приймалися на додаток до досліджуваного препарату. Вони могли бути призначені лікарем або отримані суб'єктом без рецепта. Takeda не надавали супутні препарати. Під час кожного візиту суб'єктів запитували, чи приймали вони будь-які ліки, крім досліджуваного препарату (після підписання інформованої згоди до Візиту 11 [або дострокового припинення]). Всі лікарські засоби, включаючи вітамінні добавки, безрецептурні засоби та пероральні рослинні препарати документували в електронній ІРК. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <ul style="list-style-type: none"> • Частка суб'єктів із загальною оцінкою РВАС <10 з 6 по 12 тиждень • Частка суб'єктів із загальною оцінкою РВАС <10 (з 2 по 6 тиждень, з 18 по 24 тиждень і за 6 тижнів до останньої дози досліджуваного препарату) • Обсяги міоми (тиждень 2, 4, 8, 12 і 24) • Протягом усього дослідження вимірювали лише найбільшу міому серед вимірюваних під час Візиту 1. • Об'єми матки (2, 4, 8, 12 і 24 тиждень) • Гемоглобін (тиждень 4, 8, 12, 16, 20, 24 і протягом спостереження) • Оцінка NRS (з 6 по 12 тиждень, з 2 по 6 тиждень, з 18 по 24 тиждень і за 6 тижнів до останньої дози) • Оцінка UFS-QOL (тиждень 4, 8, 12, 16, 20, 24 і протягом спостереження) |
| 17. Критерії оцінки безпеки | <ul style="list-style-type: none"> • НЯ, життєві показники, вага, стандартна ЕКГ в 12-відведеннях, клінічні лабораторні аналізи, МЦКТ та біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини (сироватковий N-телопептид і КСЛФ) • Т-показник • Період від останньої дози досліджуваного препарату до відновлення менструальних циклів |
| 18. Статистичні методи | План статистичного аналізу (ПСА) готували та завершували до розкриття розподілу суб'єктів між групами. Цей документ містить додаткову інформацію щодо визначення змінних та методології аналізу з урахуванням всіх цілей дослідження. Перед розкриттям розподілу суб'єктів для лікування було проведено засліплений огляд даних. Під час цього огляду оцінювали точність та повноту бази даних дослідження, можливість оцінки суб'єктів та відповідність запланованих статистичних методів. |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Середній вік становив 43,2 року у групі ТАК-385 40 мг та 42,6 року у групі лейпрореліну (далі в тому ж порядку); середній зріст – 159,8 та 159,4 см; середня вага – 58,16 та 59,53 кг. Клінічно значущих відмінностей у цих демографічних характеристиках між групами лікування не було. |

| | |
|-----------------------------|---|
| 20. Результати ефективності | <p>У FAS частка суб'єктів із загальною оцінкою РВАС <10 з 6 по 12 тиждень становила 82,2% у групі ТАК-385 40 мг і 83,1% у групі лейпрореліну. Міжгрупова різниця (ТАК-385 40 мг - лейпрорелін) у частках суб'єктів із загальною оцінкою РВАС <10 з 6 по 12 тиждень становила -0,9% (95% ДІ, від -10,098 до 8,346) ($p=0,0013$). Нижня межа 95% ДІ була більшою, ніж попередньо визначена межа не меншої ефективності (-15%), що демонструє не меншу ефективність ТАК-385 40 мг порівняно з лейпрореліном.</p> |
| 21. Результати безпеки | <p>Загальна частота небажаних явищ під час лікування була подібною між двома групами (94,9% у групі ТАК-38540 мг і 97,9% у групі лейпрореліну, далі в тому ж порядку). Найбільш частими небажаними явищами, пов'язаними з прийомом препарату, були метрорагія (48,6% і 65,5%), припливи (42,8% і 52,8%), менорагія (23,9% і 14,1%), головний біль (12,3% і 7,7%) та гіпергідроз (9,4% і 10,6%). Частота всіх небажаних явищ, за винятком менорагії, у групі ТАК-385 40 мг загалом була подібною або нижчою, ніж у групі лейпрореліну. Більшість повідомлень небажаних явищ були легкими або помірними. Тяжкими НЯ були скутість опорно-рухового апарату та депресія (по 1 суб'єкту) у групі ТАК-385 40 мг та перелом ліктьової кістки (1 суб'єкт) у групі лейпрореліну. У цьому дослідженні летальні випадки не реєструвались. У групі ТАК-38540 мг серйозних небажаних явищ під час лікування виявлено не було. Загальна частота небажаних явищ, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату, була подібною між двома групами лікування (6,5% та 4,9%). Чітко виражених відмінностей у типах небажаних явищ, що призвели до відміни досліджуваного препарату не було, за винятком припливів, що призвели до припинення лікування у 4 суб'єктів у групі ТАК-385 40 мг та у 1 суб'єкта в групі лейпрореліну. Частота небажаних явищ, що становили особливий інтерес (НЯОІ) (підвищення рівня АЛТ або АСТ до $>3 \times$ ВМН, що документувались як аномальні показники печінкових проб або збільшення показників печінкових проб) була порівнянною в двох групах лікування: 3 пацієнти в групі ТАК-385 40 мг і 2 суб'єктів групи лейпрореліну. Жодних НЯОІ не було пов'язано з підвищенням білірубіну. Усі НЯОІ зрештою минули.</p> |
| 22. Висновок (заключення) | <p>У цьому дослідженні вивчали ефективність та безпеку ТАК-385 40 мг перорально один раз на добу протягом 24 тижнів у порівнянні з ін'єкцією лейпрореліну (1 раз/4 тижні протягом 24 тижнів) у суб'єктів з міомою матки.</p> <p>Результати оцінки ефективності продемонстрували не меншу ефективність ТАК-385 40 мг порівняно з лейпрореліном з точки зору частки суб'єктів із загальною оцінкою РВАС <10 з 6 по 12 тиждень із межею меншої ефективності (-15%). Порівнянна ефективність ТАК-385 40 мг та лейпрореліну була підтверджена відповідними кінцевими точками ефективності, тобто обсягом міоми, об'ємом матки та гемоглобіном. ТАК-385 40 мг добре переносився пацієнтами з міомою матки протягом 24 тижнів, а його профіль безпеки був подібний до лейпрореліну.</p> |

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Д-р Іштван Якубовіч

Глава Представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні