

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

| | |
|---|---|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | ДИМЕТИЛ ФУМАРАТ (DIMETHYL FUMARATE) капсули з модифікованим вивільненням 120 мг |
| 2. Заявник | Амнеал Фармасьютікалз Прайвет Лімітед Нью Йорк ТОВ Amneal Pharmaceuticals of New York LLC |
| 3. Виробник | Амнеал Фармасьютікалз Прайвет Лімітед Amneal Pharmaceuticals Private Limited |
| 4. Проведені дослідження: | х так ні якщо ні, обґрунтувати Проводились дослідження з біоеквівалентності, враховуючи заявлений тип лікарського засобу, а саме: генеричний лікарський засіб. Відповідно до <i>{Абзац дев'ятий підпункту 2 підпункту 1.3 пункту 1 розділу III в редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}</i> : «для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань або клінічних досліджень. Результати досліджень еквівалентності генериків/гібридів включаються у розділ 5.3.1. модуля 5». Відповідно, у модулі 5 надається звіт з дослідження з біоеквівалентності. |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | Дослідження: ВЕ/17/017 A Randomized, Open Label, Balanced, Two-Treatment, Two-Sequence, Four-Period, Single Dose, Full replicate, Crossover Oral Bioequivalence Study of Dimethyl Fumarate Delayed-Release Capsules 240 mg Manufactured by Amneal Pharmaceuticals, Matoda, India and Tecfidera (dimethyl fumarate) delayed-release capsules 240 mg Manufactured by Biogen Inc. Cambridge, MA, 02142 in Normal, Healthy, Adult Human |

| | |
|---|---|
| | <p>Subjects Under Fasting Condition.</p> <p>Рандомізоване, відкрите, балансоване, з подвійним режимом лікування, 4х-періодне, одноступене, повністю відтворюване, перехресне дослідження біоеквівалентності Диметил Фумарату, капсул з відстроченим* вивільненням 240 мг виробництва компанії Amneal Pharmaceuticals, Індія з препаратом Tecfidera (диметилфумарат) капсул з відстроченим вивільненням по 240 мг, Patheon Inc. Biogen Inc. Cambridge, MA, 02142 у здорових дорослих добровольців в умовах натще.</p> <p><i>* відповідає заявленій лікарській формі (капсули з модифікованим вивільненням)</i></p> |
| 6. Фаза клінічного випробування | не застосовно (дослідження з біоеквівалентності) |
| 7. Період проведення клінічного випробування | 18/02/17- 17/03/17 |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Індія |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: 48; фактична: 48 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <p>Основною метою цього дослідження було порівняння біодоступності диметилфумарату після перорального прийому однієї дози Диметил Фумарату, капсул з відстроченим* вивільненням 240 мг з препаратом Tecfidera (Диметил Фумарат) капсул з капсул з відстроченим* вивільненням Patheon Inc. у здорових дорослих добровольців в умовах натще.</p> <p>Вторинною ціллю даного дослідження був моніторинг безпеки та переносимості разової дози Диметил Фумарату капсул з відстроченим* вивільненням 240 мг при прийомі дорослим здоровим добровольцям в умовах натще.</p> <p><i>* відповідає заявленій лікарській формі (капсули з модифікованим вивільненням)</i></p> |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Рандомізоване, відкрите, балансоване, з подвійним режимом лікування, 4х-періодне, одноступене, повністю відтворюване, перехресне дослідження за участю 48 здорових дорослих добровольців в умовах натще. |
| 12. Основні критерії включення | <p>Звичайні здорові дорослі чоловіки, у віці від 18 до 45 років (обидва віки включно).</p> <p>- Суб'єкти дослідження з індексом маси тіла від 18,50 до 24,99 кг/м² (обидва включно).</p> <p>У дослідженні брали участь лише здорові люди чоловічої статі з клінічно прийнятними лабораторними показниками.</p> |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>DIMETHYL FUMARATE, капсули з відстроченим* вивільненням 240 мг, виробництва Amneal Pharmaceuticals Private Limited, India</p> <p>Спосіб застосування: перорально.</p> |

| | |
|---|--|
| | * відповідас заявленій лікарській формі (капсули з модифікованим вивільненням) |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Tecfidera (Диметил Фумарат), капсули з відстроченим вивільненням 240 mg, Patheon Inc. Спосіб застосування: перорально. |
| 15. Супутня терапія | Відсутня |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Концентрації диметилфумарату (метаболіту монометилфумарату) в плазмі використовували для визначення наступних фармакокінетичних параметрів: C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$. Порівняльний аналіз вищезазначених показників продемонстрував біоеквівалентність заявленого лікарського засобу до референтного. |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Контроль лабораторних показників добровольців та моніторинг побічних реакцій в процесі дослідження. |
| 18. Статистичні методи | Статистичний аналіз проводили за допомогою SAS® package (SAS Institute Inc., USA, Version 9.4). |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Чоловіки, азіати, віком 18-45 років. |
| 20. Результати ефективності | 90 % довірчий інтервал фармакокінетичних показників AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ знаходився в межах критерію прийнятності (80.00%-125.00%), для показника C_{max} , - в межах розширеного критерію прийнятності, що обґрунтовано рівнем внутрішньосуб'єктної вариабельності. Таким чином можна зробити висновок про біоеквівалентність заявленого та референтного лікарського засобу. |
| 21. Результати безпеки | Під час дослідження не повідомлялось про серйозні побічні реакції. З огляду на отримані результати можна зробити висновок про подібну безпеку та переносимість заявленого та референтного лікарського засобу. |
| 22. Висновок (заключення) | З огляду на отримані результати дослідження можна зробити висновок про біоеквівалентність заявленого лікарського засобу ДИМЕТИЛ ФУМАРАТ, капсули з модифікованим вивільненням 240 мг виробництва Амнеал Фармасьютікалз Прайвет Лімітед, та референтним лікарським засобом Tecfidera®. |

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
представник Заявника
Сергій СОЛОДЖУК

(П. І. Б.)

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ
про клінічне випробування**

| | |
|---|---|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | ДИМЕТИЛ ФУМАРАТ (DIMETHYL FUMARATE) капсули з модифікованим вивільненням 120 мг |
| 2. Заявник | Амнеал Фармасьютікалз Прайвет Лімітед Нью Йорк ТОВ Amneal Pharmaceuticals of New York LLC |
| 3. Виробник | Амнеал Фармасьютікалз Прайвет Лімітед Amneal Pharmaceuticals Private Limited |
| 4. Проведені дослідження: | х так ні якщо ні, обґрунтувати Проводились дослідження з біоеквівалентності, враховуючи заявлений тип лікарського засобу, а саме: генеричний лікарський засіб. Відповідно до <i>{Абзац дев'ятий підпункту 2 підпункту 1.3 пункту 1 розділу III в редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}</i> : «для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань або клінічних досліджень. Результати досліджень еквівалентності генериків/гібридів включаються у розділ 5.3.1. модуля 5». Відповідно, у модулі 5 надається звіт з дослідження з біоеквівалентності. |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | Дослідження: 16-VIN-0103 An Open Label, Balanced, Randomized, Single-Dose, Two-Treatment, Two-Period, Two-Sequence, crossover oral Bioequivalence Study of Dimethyl Fumarate Delayed-Release Capsules 240 mg Manufactured by Amneal Pharmaceuticals, Matoda, India and Tecfidera (dimethyl fumarate) delayed-release capsules 240 mg Manufactured by Biogen Inc. Cambridge, MA, 02142 in Normal, Healthy, Adult, Human Male and Female Subjects under Fed Conditions Рандомізоване, відкрите, балансоване, з подвійним режимом лікування, двох-періодне, подвійно-послідовне, однодозове, |

| | |
|---|---|
| | <p>перехресне дослідження біоеквівалентності Диметил Фумарату, капсул з відстроченим* вивільненням 240 мг виробництва компанії компанії Amneal Pharmaceuticals, Індія з препаратом Tecfidera (Диметил Фумарат) капсул з відстроченим вивільненням Patheon Inc. Mississauga, Canada, For Janssen Biotech, Inc., Horsham, Pa 19044 у здорових дорослих чоловіків та жінок в умовах після їди.</p> <p><i>* відповідає заявленій лікарській формі (капсули з модифікованим вивільненням)</i></p> |
| 6. Фаза клінічного випробування | не застосовно (дослідження з біоеквівалентності) |
| 7. Період проведення клінічного випробування | 14.10.2016-9.11.2016 |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Індія |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: 72; фактична: 69 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <p>Основною метою цього дослідження було порівняння біодоступності диметилфумарату після перорального прийому однієї дози Диметил Фумарату, капсул з відстроченим* вивільненням 240 мг з препаратом Tecfidera (Диметил Фумарат) капсул з відстроченим* вивільненням Patheon Inc. у здорових дорослих чоловіків та жінок** в умовах після їди.</p> <p>Вторинною ціллю даного дослідження був моніторинг безпеки та переносимості разової дози Диметил Фумарату капсул з відстроченим* вивільненням 240 мг при прийомі дорослим здоровим чоловікам та жінкам** в умовах після їди.</p> <p><i>* відповідає заявленій лікарській формі (капсули з модифікованим вивільненням)</i></p> <p><i>**У зв'язку з різними соціо-культурними особливостями до дослідження були залучені тільки чоловіки.</i></p> |
| 11. Дизайн клінічного випробування | <p>Рандомізоване, відкрите, балансоване, з подвійним режимом лікування, двох-періодне, подвійно-последовне, з одноразовою дозою, перехресне дослідження біоеквівалентності за участю 69 здорових дорослих чоловіків та жінок* в умовах після їди.</p> <p><i>*У зв'язку з різними соціо-культурними особливостями до дослідження були залучені тільки чоловіки.</i></p> |
| 12. Основні критерії включення | <p>Звичайні здорові дорослі чоловіки, у віці від 18 до 45 років (обидва віку включно), які дали письмову інформовану згоду та готові брати участь у дослідженні.</p> <p>- Суб'єкти дослідження з індексом маси тіла від 18,50 до 24,90 кг/м² (обидва включно) з мінімальною вагою 50 кг.</p> <p>-</p> <p>У дослідженні брали участь лише здорові люди чоловічої статі з клінічно прийнятними лабораторними профілями, рентгеном грудної клітини, ЕКГ тощо.</p> |
| 13. Досліджуваний | DIMETHYL FUMARATE, капсули з відстроченим* вивільненням |

| | |
|---|---|
| лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | 240 mg, виробництва Amneal Pharmaceuticals Private Limited, India Спосіб застосування: перорально. * відповідає заявленій лікарській формі (капсули з модифікованим вивільненням) |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Tecfidera (Диметил Фумарат) капсули з відстроченим* вивільненням 240 mg, Patheon Inc. Спосіб застосування: перорально. |
| 15. Супутня терапія | Відсутня |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Концентрації диметилфумарату (метаболіту монометилфумарату) в плазмі використовували для визначення наступних фармакокінетичних параметрів: C _{max} , AUC _{0-t} and AUC _{0-∞} . Порівняльний аналіз вищезазначених показників продемонстрував біоеквівалентність заявленого лікарського засобу до референтного лікарського засобу. |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Контроль лабораторних показників добровольців та моніторинг побічних реакцій в процесі дослідження. |
| 18. Статистичні методи | Статистичний аналіз проводили за допомогою SAS® package (SAS Institute Inc., USA, Version 9.2 or higher). |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Чоловіки, азіати, віком 18-45 років. |
| 20. Результати ефективності | 90 % довірчий інтервал фармакокінетичних показників C _{max} , AUC _{0-t} , AUC _{0-∞} знаходився в межах критерію прийнятності (80.00 % - 125.00 %). Таким чином можна зробити висновок про біоеквівалентність заявленого та референтного лікарського засобу. |
| 21. Результати безпеки | Про 13 побічних явищ повідомлено протягом дослідження. З огляду на отримані результати можна зробити висновок про подібнку безпеку та переносимість заявленого та референтного лікарського засобу. |
| 22. Висновок (заклучення) | З огляду на отримані результати дослідження можна зробити висновок про біоеквівалентність заявленого лікарського засобу ДИМЕТИЛ ФУМАРАТ, капсули з модифікованим вивільненням 240 мг виробництва Амнеал Фармасьютікалз Прайвет Лімітед, та референтним лікарським засобом Tecfidera®. |

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
представник заявника
Сергій СОЛОДЖУК

(П. І. Б.)

Додаток 29
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ про доклінічні дослідження

| | |
|--|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення): | ДИМЕТИЛ ФУМАРАТ (DIMETHYL FUMARATE) капсули з модифікованим вивільненням 120 мг |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ |
| 2) проведені дослідження | так х ні якщо ні, обґрунтувати Власні доклінічні дослідження не проводились, враховуючи заявлений тип лікарського засобу, а саме: генеричний лікарський засіб. Відповідно до {Абзац дев'ятий підпункту 2 підпункту 1.3 пункту 1 розділу III в редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}: «для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань або клінічних досліджень. Результати досліджень еквівалентності генериків/гібридів включаються у розділ 5.2.1 модуля 5». Відповідно, у модулі 5 надаються звіти з дослідження з біоеквівалентності. |
| 2. Фармакологія: | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| 1) первинна фармакодинаміка | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| 2) вторинна фармакодинаміка | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| 3) фармакологія безпеки | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| 4) фармакодинамічні взаємодії | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| 3. Фармакокінетика: | |

| | |
|--|--|
| 1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| 2) всмоктування | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| 3) розподіл | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| 4) метаболізм | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| 5) виведення | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| 6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні) | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| 7) інші фармакокінетичні дослідження | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| 4. Токсикологія: | |
| 1) токсичність у разі одноразового введення | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| 2) токсичність у разі повторних введень | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| 3) генотоксичність: in vitro | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики) | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| 4) канцерогенність: довгострокові дослідження | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| додаткові дослідження | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| 5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства: | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| ембріотоксичність | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| пренатальна і постнатальна токсичність | Власні доклінічні дослідження не проводились |

| | |
|---|---|
| дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| 6) місцева переносимість | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| 7) додаткові дослідження токсичності: | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| антигенність (утворення антитіл) | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| імунотоксичність | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| дослідження механізмів дії | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| лікарська залежність | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| токсичність метаболітів | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| токсичність домішок | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| інше | Власні доклінічні дослідження не проводились |
| 5. Висновки щодо доклінічного вивчення | Власні доклінічні дослідження не проводились, з огляду на заявлений тип лікарського засобу (обґрунтування надано вище). |

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
представник заявника
Сергій СОЛОДЖУК
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}