

Annex 29
to Procedure for Expert Evaluation of
Registration Materials for Medicinal
Products Submitted for State
Registration (Re-registration), as well as for
Expert Evaluation of Materials Introducing
Amendments to the Registration Materials
during the Validity Period of Marketing
Authorization
(paragraph 4 of Section IV)

REPORT on pre-clinical studies

1. Name of the Medicinal Product (Marketing Authorization No., if any):	Reliqua (Loxoprofen Sodium Tablets 60 mg)
1) type of the medicinal product registered or to be registered	Generic medicinal Product
2) performed studies	<input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> no if no, provide reasons Pursuant to the requirements of the Procedure for Expert Review of Registration Materials for Medicinal Products Submitted for State Registration (Re-Registration) and Expert Review of Materials on Introducing Variations to Registration Materials within the Registration Certificate Effective Period approved by Order No. 426 of the MoH dated August 26, 2005 (as amended by Order No. 460 of the MoH dated July 23, 2015), for generic medical products no results of own toxicological or pharmacological studies or clinical trials shall be provided.
2. Pharmacology:	—
1) primary pharmacodynamics	—
2) secondary pharmacodynamics	—
3) pharmacology of safety	—
4) pharmacodynamic interactions	—
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical procedures and reports on their validation	—
2) absorption	—

3) distribution	—
4) metabolism	—
5) excretion	—
6) pharmacokinetic interactions (pre-clinical)	—
7) other pharmacokinetic studies	—
4. Toxicology:	
1) single administration toxicity	—
2) multiple administrations toxicity	—
3) genotoxicity: in vitro	—
in vivo (including additional estimation on toxicokinetics)	—
4) carcinogenicity:	—
long-term studies	—
short-term studies or mid-term studies	—
additional studies	—
5) reproductive toxicity and toxic effect on offspring development:	—
effect on fertility and early embryo development	—
embryotoxicity	—
pre-natal and post-natal toxicity	—
drug-exposed offspring (immature animals) studies and/or studies evaluating the delayed effect	—
6) local tolerability	—
7) additional studies of toxicity:	—

antigenicity (formation of antibodies)	—
imunotoxicity	—
mechanism of action studies	—
substance dependence	—
metabolites toxicity	—
toxicity of related substances	—
other	—
5. Conclusions on pre-clinical studies	—

Applicant (Marketing Authorization holder)	Dr. Reddy's Laboratories Ltd 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
Signature	Signed DocuSigned by: Tausif Ahmed 27-Apr-23 Signer Name: Tausif Ahmed Signing Reason: I have reviewed this document Signing Time: 27-Apr-23 12:57:08 PM IST
Full Name	Dr. Tausif Ahmed
Date	



ГОЛОВА ПРЕСТАВНИЦТВА
ЛУЧЕНКО І. В.

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
(параграф 4 розділу IV)

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	РЕЛІКВА (Локсопрофен натрію), таблетки по 60 мг [Reliqua (Loxoprofen Sodium) Tablets 60 mg]
1) тип лікарського засобу, для якого проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> Так <input checked="" type="checkbox"/> Ні Якщо Ні, обґрунтувати Відповідно до вимог 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, затвердженого Наказом МОЗ України № 426 від 26 серпня 2005 року (у редакції Наказу МОЗ України № 460 від 23 липня 2015 року), для не вимагається надавати результати власних токсикологічних або фармакологічних досліджень чи клінічних досліджень для генеричних лікарських засобів.
2. Фармакологія:	–
1) первинна фармакодинаміка	–
2) вторинна фармакодинаміка	–
3) фармакологія безпеки	–
4) фармакодинамічні взаємодії	–
3. Фармакокінетика:	–

Ідентифікаційний код пакета DocuSign: E034E899-BF41-478E-8E9D-BE5A8D89B5E7

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

Ідентифікаційний код пакета DocuSign: E034E899-BF41-478E-8E9D-BE5A8D89B5E7

ембріотоксичність	—
пренатальна і постнатальна токсичність	—
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	—
6) місцева переносимість	—
7) додаткові дослідження токсичності:	—
антигенність (утворення антитіл)	—
імунотоксичність	—
дослідження механізму дії	—
лікарська залежність	—
токсичність метаболітів	—
токсичність домішок	—
інше	—
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	—

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд [Dr. Reddy's Laboratories Ltd] 8-2-337, Роуд № 3, Банджара Хіллз, Хайдерабад, Телангана - 500 034, Індія [8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India]	
Підпис	Підписано за допомогою DocuSign: Таусіф Ахмед [Tausif Ahmed] Ім'я підписанта: Таусіф Ахмед Підстава для підписання: Я перевірів цей документ Час підписання: 27 квітня 2023 року 14:57:06 IST (Індійський Стандартний Час) C475D9769EE04E40AF5505B1FC5C6BF9	Підписано 27 квітня 2023 року
Повне ім'я	Доктор Таусіф Ахмед	
Дата	27 квітня 2023 року	

**ПЕРЕКЛАД ЗГІДНО
з оригіналом**



**ГОЛОВА ПРЕСТАВНИЦТВА
ЛУЧЕНКО І.В.**

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
(параграф 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	РЕЛІКВА (Локсопрофен натрію), таблетки по 60 мг [Reliqua (Loxoprofen Sodium) Tablets 60 mg]
2. Заявник	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд [Dr. Reddy's Laboratories Ltd] 8-2-337, Роуд № 3, Банджара Хіллз, Хайдерабад, Телангана - 500 034, Індія [8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India]
3. Виробник	Д-р Редді'с Лабораторіс Лімітед [Dr. Reddy's Laboratories Limited] Виробнича дільниця - VI с. Кхол, Налагар роад, Бадді, округ Солан, Хімачал Прадеш, 173205, Індія [Formulation Unit 6 Vill. Khol, Nalagarh Road, Baddi, Distt. Solan, H. P. 173205, India]
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	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодівий номер клінічного випробування	Назва дослідження: Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома прийомами, з двома послідовностями, з двома періодами, перехресне дослідження біоеквівалентності з однократним пероральним прийомом локсопрофену натрію гідрату у формі таблеток по 60 мг виробництва компанії Д-р Редді'с Лабораторіс Лімітед, Індія, порівняно з препаратом Локсонін у формі таблеток по 60 мг виробництва компанії Даїчі Санкіо Ко. Лтд. [Daiichi Sankyo Co. Ltd], Японія, у здорових дорослих осіб після прийому їжі. Номер дослідження: 129-22
6. Фаза клінічного випробування	Порівняльне дослідження біодоступності

7. Період проведення клінічного випробування	З 27 січня 2023 року по 1 лютого 2023 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	ІНДІЯ
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 32 + 4 резервні учасники Фактична: 32 + 4 резервні учасники Кількість суб'єктів, які пройшли обидва періоди дослідження: 30 Кількість суб'єктів, включених для фармакокінетичного аналізу: 32 Кількість суб'єктів, включених до статистичного аналізу: 30 Кількість суб'єктів, виключених для фармакокінетичного та статистичного аналізу: 02
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна ціль: Основною метою було оцінити біоеквівалентність після перорального прийому досліджуваного лікарського засобу (Т) локсопрофену натрію гідрату у формі таблеток по 60 мг виробництва компанії Д-р Редді'с Лабораторіс Лімітед, Індія, порівняно з референтним препаратом (R) Локсонін у формі таблеток по 60 мг виробництва компанії Даїчі Санкіо Ко. Лтд., Японія, у здорових дорослих осіб після прийому їжі. Вторинна ціль: Другорядною метою було проведення моніторингу безпеки та переносимості локсопрофену натрію гідрату у формі таблеток по 60 мг та препарату Локсонін у формі таблеток по 60 мг у здорових дорослих осіб.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома прийомами, з двома послідовностями, з двома періодами, перехресне дослідження біоеквівалентності з однократним пероральним прийомом препарату.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові, дорослі особи віком від 18 до 45 років включно. 2. Індекс маси тіла від 18,50 кг/м² до 30,00 кг/м² включно і маса тіла \geq 45 кг. 3. Учасники дослідження були здоровими за результатами лабораторних аналізів та загального медичного обстеження, проведених у межах 28 днів до початку періоду I дослідження. 4. В учасників дослідження були нормальні результати електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях. 5. В учасників дослідження були нормальні результати рентгенограми органів грудної клітки (у передньозадній проекції). 6. Учасники дослідження були здатні до ефективної комунікації. 7. Учасники дослідження бажали добровільно надати письмову інформовану згоду та дотримуватися всіх вимог цього протоколу. 8. Учасники дослідження бажали дотримуватися вимог протоколу, що підтверджується наданням письмової інформованої згоди, схваленої комісією з питань етики (КЕ).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<u>Досліджуваний лікарський засіб (Т):</u> Локсопрофен натрію, таблетки по 60 мг

	<p><u>Виробник:</u> Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд [Dr. Reddy's Laboratories Ltd], Індія</p> <p><u>Номер серії:</u> EV22018</p> <p>Після утримання від прийому їжі впродовж ночі протягом принаймні 10 годин учасники дослідження у положенні сидячи вже після прийому їжі відповідно до схеми рандомізації здійснювали однократний пероральний прийом таблетки локсопрофену натрію у дозі 60 мг, запиваючи 240 ± 2 мл питної води кімнатної температури.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><u>Препарат порівняння:</u> ЛОКСОНІН® (локсопрофен натрію), таблетки по 60 мг</p> <p><u>Виробник:</u> Даїчі Санкю Ко., Лтд [Daiichi Sankyo Co., Ltd]</p> <p>Центр інформації про продукцію, 3-8-1, Нігонбаші Гон Мачі, Чуо-Ку, Токіо 103-8426 [Product Information Center, 3-8-1, Nihonbashi Hon Machi, Chuo-Ku, Tokyo 103-8426]</p> <p><u>Номер серії:</u> ТНА7992</p> <p>Після утримання від прийому їжі впродовж ночі протягом принаймні 10 годин учасники дослідження у положенні сидячи вже після прийому їжі відповідно до схеми рандомізації здійснювали однократний пероральний прийом таблетки препарату ЛОКСОНІН® у дозі 60 мг, запиваючи 240 ± 2 мл питної води кімнатної температури.</p>
15. Супутня терапія	Жоден з учасників дослідження не отримував супутні лікарські засоби під час випробування.
16. Критерії оцінки ефективності	Для встановлення біоеквівалентності локсопрофену 90% довірчі інтервали різниці розрахованих за методом найменших квадратів середніх геометричних трансформованих натуральним логарифмом (ln) фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} досліджуваного препарату (Т) і референтного препарату (R) знаходилися у межах від 80,00 % до 125,00 %.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Моніторинг безпеки та переносимості препарату в здорових дорослих учасників дослідження.</p> <p>Під час випробування моніторинг безпеки учасників дослідження здійснювався шляхом реєстрації в положенні сидячи артеріального тиску, частоти пульсу на променевої артерії, температури тіла, частоти дихання та загального самопочуття під час поступлення у дослідницький центр, перед прийомом препарату (0.00 годин), під час перебування у дослідницькому центрі (2.00, 6.00 і 10.00 годин) та перед покиданням дослідницького центру (24.00 години) після прийому препарату в кожному періоді дослідження.</p> <p>Моніторинг небажаних явищ здійснювався впродовж всього періоду клінічної фази дослідження.</p>

18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз був виконаний за допомогою програмного забезпечення для проведення статистичного аналізу SAS®, версія 9.4, виробництва SAS Institute Inc, США.</p> <p>За даними, отриманими для досліджуваного та референтного препаратів локсопрофену, були розраховані наступні фармакокінетичні параметри:</p> <p>Основні параметри: C_{max}, AUC_{0-t}</p> <p>Вторинні параметри: $AUC_{0-\infty}$, T_{max}, $t_{1/2}$, K_{el} та $AUC_{\%Extrapolation}$</p> <p>Трансформовані натуральним логарифмом (ln) фармакокінетичні параметри (C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$) були проаналізовані за допомогою моделі PROC GLM ANOVA. Аналіз моделі дисперсії включав як фактори послідовність, учасників дослідження, включених у послідовність, період та лікування.</p>																																		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Демографічні характеристики учасників, які завершили дослідження, були наступними:</p> <table border="1" data-bbox="571 741 1377 943"> <tr> <td>Стать</td> <td>Чоловіки</td> </tr> <tr> <td>Расова приналежність</td> <td>Азіати</td> </tr> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>30 (19 – 40)</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м²)</td> <td>24,86</td> </tr> <tr> <td>Зріст (м)</td> <td>1,675</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>69,94</td> </tr> </table> <p>Числові дані представлені у вигляді середніх значень Вік представлений у вигляді середнього значення (мінімум – максимум)</p>	Стать	Чоловіки	Расова приналежність	Азіати	Вік (роки)	30 (19 – 40)	ІМТ (кг/м ²)	24,86	Зріст (м)	1,675	Маса тіла (кг)	69,94																						
Стать	Чоловіки																																		
Расова приналежність	Азіати																																		
Вік (роки)	30 (19 – 40)																																		
ІМТ (кг/м ²)	24,86																																		
Зріст (м)	1,675																																		
Маса тіла (кг)	69,94																																		
20. Результати ефективності	<p>Таблиця 3: Статистичні результати для досліджуваного лікарського засобу (Т) і референтного препарату (R) локсопрофену</p> <table border="1" data-bbox="571 1081 1441 1507"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичний параметр</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">Середнє геометричне, розраховане за методом найменших квадратів</th> <th rowspan="2">Коефіцієнт варіації (CV) відносно одного (%)</th> <th rowspan="2">Співвідношення T/R</th> <th rowspan="2">Статистична потужність (%)</th> <th rowspan="2">90% довірчий інтервал</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваний лікарський засіб (Т)</th> <th>Референтний препарат (R)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>30</td> <td>2304,19</td> <td>2236,01</td> <td>29,39</td> <td>103,05</td> <td>89,81</td> <td>90,81-116,94</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (год.нг/мл)</td> <td>30</td> <td>7383,52</td> <td>7382,93</td> <td>3,33</td> <td>100,01</td> <td>>99,99</td> <td>98,55-101,48</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$ (год.нг/мл)</td> <td>30</td> <td>7592,57</td> <td>7594,33</td> <td>3,26</td> <td>99,98</td> <td>>99,99</td> <td>98,56-101,42</td> </tr> </tbody> </table> <p>N = кількість учасників дослідження 90 % довірчий інтервал різниці розрахованих за методом найменших квадратів середніх геометричних трансформованих натуральним логарифмом (ln) фармакокінетичних параметрів (C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$) досліджуваного препарату (Т) і референтного препарату (R) знаходився у межах від 80,00 % до 125,00 %.</p>	Фармакокінетичний параметр	N	Середнє геометричне, розраховане за методом найменших квадратів		Коефіцієнт варіації (CV) відносно одного (%)	Співвідношення T/R	Статистична потужність (%)	90% довірчий інтервал	Досліджуваний лікарський засіб (Т)	Референтний препарат (R)	C_{max} (нг/мл)	30	2304,19	2236,01	29,39	103,05	89,81	90,81-116,94	AUC_{0-t} (год.нг/мл)	30	7383,52	7382,93	3,33	100,01	>99,99	98,55-101,48	$AUC_{0-\infty}$ (год.нг/мл)	30	7592,57	7594,33	3,26	99,98	>99,99	98,56-101,42
Фармакокінетичний параметр	N			Середнє геометричне, розраховане за методом найменших квадратів						Коефіцієнт варіації (CV) відносно одного (%)	Співвідношення T/R	Статистична потужність (%)	90% довірчий інтервал																						
		Досліджуваний лікарський засіб (Т)	Референтний препарат (R)																																
C_{max} (нг/мл)	30	2304,19	2236,01	29,39	103,05	89,81	90,81-116,94																												
AUC_{0-t} (год.нг/мл)	30	7383,52	7382,93	3,33	100,01	>99,99	98,55-101,48																												
$AUC_{0-\infty}$ (год.нг/мл)	30	7592,57	7594,33	3,26	99,98	>99,99	98,56-101,42																												

21. Результати безпеки	<p>Під час випробування не було жодних повідомлень про небажані явища (НЯ) та серйозні небажані явища (СНЯ).</p> <p>Основні показники життєдіяльності, результати лабораторних досліджень після випробування та загальний стан здоров'я всіх учасників дослідження були визнані клінічно задовільними. Досліджувані та референтні препарати виявилися безпечними та добре переносилися в учасників дослідження.</p> <p>Вимірювання з метою оцінки безпеки основних показників життєдіяльності (артеріальний тиск у положенні сидячи, частота пульсу на променевої артерії, температура тіла, частота дихання та загальне самопочуття) проводилися відповідно до того, як зазначено в протоколі дослідження.</p> <p>Моніторинг небажаних явищ проводився під час запису вимірювань показників безпеки, а також протягом усього дослідження.</p> <p>На підставі аналізу клінічних і лабораторних даних з безпеки профіль безпеки локсопрофену натрію гідрату у формі таблеток по 60 мг для обох препаратів, що застосовувалися у випробуванні (досліджуваного та референтного), був визначений як позитивний після прийому обох препаратів здоровими добровольцями.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Після завершення клінічної фази випробування основні показники життєдіяльності, результати лабораторних досліджень після випробування та загальний стан здоров'я всіх учасників дослідження були визнані клінічно задовільними. Досліджувані та референтні препарати виявилися безпечними та добре переносилися в учасників дослідження. На підставі отриманих результатів статистичного аналізу 90 % довірчий інтервал різниці розрахованих за методом найменших квадратів середніх геометричних трансформованих натуральним логарифмом (\ln) фармакокінетичних параметрів (C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$) досліджуваного лікарського засобу (Т) і референтного препарату (R) знаходився у межах від 80,00 % до 125,00 % для встановлення біоеквівалентності відповідно до протоколу.</p> <p>Таким чином, зроблено висновок, що досліджуваний лікарський засіб (Т) локсопрофену натрію гідрату у формі таблеток по 60 мг виробництва компанії Д-р Редді'с Лабораторіс Лімітед, Індія, є біоеквівалентним референтному препарату (R) Локсонін у формі таблеток по 60 мг виробництва компанії Даїчі Санкіо Ко. Лтд, Японія, у здорових дорослих осіб після прийому їжі.</p> <p>На підставі аналізу клінічних і лабораторних даних з безпеки профіль безпечності локсопрофену натрію гідрату у формі таблеток по 60 мг для обох препаратів, що застосовувалися у випробуванні (досліджуваного та референтного), був визначений як позитивний після прийому обох препаратів здоровими добровольцями.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд [Dr. Reddy's Laboratories Ltd] 8-2-337, Роуд № 3, Банджара Хіллз, Хайдерабад, Телангана - 500 034, Індія [8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills,</p>

Ідентифікаційний код пакета DocuSign: F959E531-C9FB-442C-8AD3-0682E5319288

	Hyderabad, Telangana - 500 034, India]
Підпис	Підписано за допомогою DocuSign: Доктор Таусіф Ахмед [Tausif Ahmed] C475D9769EE04E4
Повне ім'я	Доктор Таусіф Ахмед [Dr. Tausif Ahmed]
Дата	16 лютого 2024 року 8:04 PM IST (Індійський Стандартний Час)

ПЕРЕКЛАД ЗГІДНО

З ОРИГІНАЛОМ

ГОЛОВА ПРЕСТАВНИЦТВА
ЛУЦЕНКО І. В.