

Annex 29

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of material for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(art. 4, section IV)

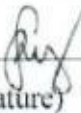
Preclinical research report

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Pomalidomide Krka 1 mg capsules, hard Pomalidomide Krka 2 mg capsules, hard Pomalidomide Krka 3 mg capsules, hard Pomalidomide Krka 4 mg capsules, hard				
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Generic medicinal product				
2) the undertaken study:	☐	yes	☒	<u>no</u>	if not explain Pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological properties of active substance pomalidomide are well known. Therefore, additional studies are not required.
2. Pharmacology:					
1) primary pharmacodynamics	/				
2) secondary pharmacodynamics	/				
3) safety pharmacology	/				
4) pharmacodynamic interactions	/				
3. Pharmacokinetics:					
1) analytical methods and reports concerning their validation	/				
2) absorption	/				



3) distribution	/
4) metabolism	/
5) excretion	/
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	/
7) other pharmacokinetic studies	/
4. Toxicology:	
1) single-dose toxicity	/
2) toxicity in case of repeated injections	/
3) genotoxicity: <i>in vitro</i>	/
<i>in vivo</i> (including additional toxicokinetic assessment)	/
4) carcinogenicity:	
long-term studies	/
short-term or medium-term studies	/
additional research	/
5) reproductive toxicity and toxic effects on offspring development:	
impact on fertility and early embryonic development	/
embryotoxicity	/
prenatal and postnatal toxicity	/



studies in which the medicine is administered to offspring (non-mature animals) and/or evaluated for long-term effects	/
6) local tolerability	/
7) additional toxicity studies:	
antigenicity (antibody formation)	/
immunotoxicity	/
study of mechanisms of action	/
drug dependance	/
metabolite toxicity	/
toxicity of impurities	/
other	/
5. Conclusions on preclinical study	Pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological properties of pomalidomide are well known. No further non-clinical studies are required. Abridged applications avoid the need for repetitive tests on animals. The nonclinical overview is therefore based on a review of data available in several scientific databases or published in relation to the active ingredients.
Applicant (holder of registration certificate)	 (signature) Recelj Janja (Name)  KRKA KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto 2521



11

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): Помалідомід КРКА 1 мг капсули, тверді
Помалідомід КРКА 2 мг капсули, тверді
Помалідомід КРКА 3 мг капсули, тверді
Помалідомід КРКА 4 мг капсули, тверді

1) тип лікарського засобу, за
яким проводилася або
планується реєстрація Генеричний лікарський засіб

2) проведені дослідження ☐ так ☒ ні якщо ні, обґрунтувати

Фармакодинамічні фармакокінетичні та токсикологічні
властивості діючих речовин периндоприлу добре відомі. Тому
додаткові дослідження не потрібні.

2. Фармакологія:

1) первинна фармакодинаміка /

2) вторинна фармакодинаміка /

3) фармакологія безпеки /

4) фармакодинамічні/
взаємодії

3. Фармакокінетика:

1) аналітичні методики та/
звіти щодо їх 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

ембріотоксичність /

пренатальна і постнатальна /
токсичність



дослідження, при яких
препарат вводиться
потомству (нестатевозрілим
тваринам) та/або оцінюється
віддалена дія

6) місцева переносимість

7) додаткові дослідження
токсичності:

антигенність (утворення
антитіл)

імунотоксичність

дослідження механізмів дії

лікарська залежність

токсичність метаболітів

токсичність домішок

інше

5. Висновки щодо
доклінічного вивчення

Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості помалідоміду добре відомі. Подальші доклінічні дослідження не потрібні. Скорочене застосування дозволяє уникнути необхідності повторних тестів на тваринах. Таким чином, доклінічний огляд базується на огляді даних, наявних у кількох наукових базах даних або опублікованих щодо активних інгредієнтів.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Яня Рецель
(П. І. Б.)



Штамп: КРКА

КРКА
Товарна здравіл д.д. (KRKA
Tovarna zdravil, d.d.),
Ново место, Словенія (Novo
mesto, Slovenia)
2521



ЗГІДНО
ЖЕРНО

2

Annex 30

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of material for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(art. 4, section IV)

Clinical research report

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Pomalidomide 4 mg capsules, hard				
2. The applicant	Krka tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, Novo mesto, 8501, Slovenia				
3. Manufacturer	KRKA-FARMA d.o.o., Većeslava Holjevca 20/e, Jastrebarsko, 10450, Republic of Croatia				
4. the undertaken study:	•	<u>yes</u>	o	no	if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Generic medicinal product				
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	A Single-Dose, Bioequivalence Study of Two Formulations of Pomalidomide 4 mg Capsules, Hard under Fasting Conditions Sponsor study code: 22-741 CRO study code: 2023 - 5400 Protocol Number: 2023-5400 Version: 1.0 Effective: January 01, 2023				
6. Phase of clinical research	Bioequivalence				
7. Time frame of clinical research	from November 29, 2022 until December 17, 2022				
8. Countries where the clinical research was conducted	Canada				



9. The number of persons under investigation:	Planned to be dosed: 28 Completed clinical part of the study: 27 Included in the statistical evaluation: 27
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	The primary objective of this study was to evaluate the bioequivalence of pomalidomide from the Test Product, (Treatment A) versus the Reference Product (Treatment B) after a single dose in healthy male subjects under fasting conditions. The secondary objective of this study was to evaluate the safety and tolerability of the study treatments.
11. Clinical research design	Open-label, single-dose, randomized, two-period, twotreatment, two-sequence, crossover, bioequivalence study.
12. Main inclusion criteria	Non-smoking, male subjects, 18 to 55 years of age, with a body mass index ≥ 18.5 to ≤ 30 kg/m ² , who were deemed healthy based upon a medical history.
13. Test medicinal product, method of administration, strength	<i>Product Name</i> Pomalidomide 4 mg capsules, hard <i>Manufacturer:</i> KRKA-FARMA d.o.o., Jastrebarsko, Republic of Croatia, EU <i>Batch No.</i> RA0440 <i>Method of administration:</i> Oral, single-dose with 240±5 mL of water
14. Reference substance, dose, method of administration, strength	<i>Product Name</i> Imnovid® 4 mg hard capsules (pomalidomide) <i>Manufacturer</i> Celgene Distribution B.V., The Netherlands, EU <i>Country/ Market of Origin</i> Denmark, EU <i>Batch No.</i> C2437AH <i>Method of administration:</i> Oral, single-dose with 240±5 mL of water
15. Concomitant therapy	Not applicable
16. Efficacy evaluation criteria	The 90% CIs of the relative mean pomalidomide AUC _t , and C _{max} of the test to reference product should be between 80.00 and 125.00% to conclude bioequivalence.
17. Safety assessment criteria	12-lead electrocardiogram (ECG), laboratory evaluation (hematology, biochemistry, serology, and urinalysis), physical examination, vital signs measurements (blood pressure [BP], pulse rate [PR], respiration rate [RR], and temperature). Eligible subjects had negative test results for urine cotinine and urine drugs of abuse at screening.
18. Statistical methods	Analysis of variance (ANOVA) (PROC GLM) was performed on log-transformed plasma pomalidomide AUC _t , AUC _{inf} , and C _{max} . Based on log-transformed data, ratios of the geometric means for treatments and the corresponding 90% confidence intervals (CIs) were calculated for AUC _t , AUC _{inf} , and C _{max} .



4

19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	- healthy, non-smoking male volunteers - aged between ≥ 18 to ≤ 55 years, - Race: Asian (25.9%), Black or African American (14.8%), White (55.6%), Multiracial; Black or African American and White (3.7%) - with Body Mass Index within 18.5-30.0 kg/m²
20. Efficiency results	The 90% CIs of the relative mean plasma pomalidomide AUCt, and Cmax of the Test to Reference Product were within the 80.00-125.00% bioequivalence range
21. Safety results	A total of nine (9) treatment-emergent adverse events (TEAEs) were reported by five (5) subjects (17.9% of subjects dosed) during this study. Three (3) TEAEs (constipation, fatigue, and nausea) were assessed as being drug-related (possible relationship to IMP). These, TEAEs affected the same subject, and were reported following Treatment B (Reference Product) administration. All TEAEs were mild in severity and resolved prior to the end of the study. No serious adverse events (SAEs) were reported during the conduct of this study.
22. Conclusion (evaluation)	The Test Product, Pomalidomide 4 mg capsules, hard (A) exhibited equivalent rate and extent of absorption compared to the Reference Product, Imnovid® 4 mg hard capsules (pomalidomide) (B), after a single, oral dose in healthy, non-smoking, male subjects under fasting conditions.
Applicant (holder of registration certificate)	 (signature) Recelj Janja (Name)  KRKA KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto 2521



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)	Помалідомід КРКА 4 мг капсули, тверді
2. Заявник	КРКА товарна здравіл, д.д., Ново место, Шмар'єшка цеста 6, Ново место, 8501, Словенія
3. Виробник	КРКА-Фарма д.о.о., Вечеслава Холевца 20/е, Ястребарско, 10450, Республіка Хорватія
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності однократного прийому двох препаратів Помалідоміду 4 мг капсули, тверді натщесерце Код дослідження спонсора: 22-741 Код дослідження CRO: 2023 - 5400 Протокол №: 2023-5400 Версія 1.0 Набуває чинності: 1 січня 2023
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність
7. Період проведення клінічного випробування	з 29 листопада 2022 по 17 грудня 2022
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість осіб, які брали участь у дослідженні	Заплановано для включення: 28 Зараховано до клінічної частини дослідження: 27 Включені до статистичної оцінки 27
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою дослідження було оцінити порівняльну біоеквівалентність помалідоміду досліджуваного препарату (Лікування А) та референтного препарату (Лікування В) після одноразової дози здоровим суб'єктам чоловічої статі у стані натще. Другою метою цього дослідження було оцінити безпеку та переносимість досліджуваного лікування.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване перехресне дослідження після одноразової дози, після одноразової дози досліджуваного та референтного лікарських засобів, з двома послідовностями, дослідження біоеквівалентності.
12. Основні критерії включення	Суб'єкти чоловічої статі, які не палять, віком від 18 до 55 років, з індексом маси тіла $\geq 18,5$ та ≤ 30 кг/м ² , які були оцінені як здорові на основі медичної історії.
13. Досліджуваний	Ім'я продукту Помалідомід 4 мг капсули, тверді

переклад версії

лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Виробник: КРКА-Фарма д.о.о., Ястребарско, Республіка Хорватія, ЄС Номер серії: RA0440 Спосіб застосування: Пероральне, однодозове з 240 ± 5 мл води
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ім'я продукту Імновід 4 мг капсули, тверді (помалідомід) Виробник: Селджен Дістриб'юшн Б.В., Нідерланди, ЄС Країна/ринок походження Данія, ЄС Номер серії: C2437АН Спосіб застосування: Пероральне, однодозове з 240 ± 5 мл води
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	90% геометричного довірчого інтервалу відносно середнього значення AUC _t та C _{max} помалідоміду досліджуваного препарату порівняно з референтним має бути між 80,00 та 125,00% для висновку про біоеквівалентність.
17. Критерії оцінки безпеки	12-канальна електрокардіограма (ЕКГ), лабораторні дослідження (гематологічні, біохімічні, серологічні та аналіз сечі), фізичне обстеження, вимірювання життєво важливих показників (артеріальний тиск (АТ), частота пульсу (ЧСС), частота дихання (ЧД), температура). Учасники дослідження мали негативний результат тесту сечі щодо зловживання котиніну та наркотичних речовин під час скринінгу.
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) (PROC GLM) проводили на логарифмічно трансформованій плазмі помалідоміду AUC _t , AUC _{inf} і C _{max} . На основі логарифмічно трансформованих даних було розраховано співвідношення геометричних даних для лікування та відповідні 90% довірчих інтервалів (ДІ) були розраховані для AUC _t , AUC _{inf} , і C _{max} .
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	- здорові волонтери чоловічої статі, які не палять - віком ≥ 18 до ≤ 55 років - раса: азіати (25.9%), чорні або афроамериканці (14.8%), білі (55.6%), інших рас; чорні або афроамериканці та білі (3,7%) - з індексом маси тіла між 18,5-30 кг/м ²
20. Результати ефективності	90% геометричного довірчого інтервалу відносно середнього значення AUC _t та C _{max} помалідоміду досліджуваного препарату порівняно з референтним були в межах 80,00-125,00% діапазону біоеквівалентності
21. Результати оцінки безпеки	Загалом про 9 побічних ефектів (ПЕ) після лікування повідомили п'ять (5) суб'єктів (17,9% суб'єктів, які отримали дозу) протягом цього дослідження. Три (3) ПЕ (запор, втома, та нудота) були оцінені як пов'язані з лікуванням (можливо пов'язані з досліджуваним лікарським засобом [ДЛЗ]). Ці побічні ефекти вплинули на того самого суб'єкта та були пов'язані також з лікуванням В (Референтного препарату). Усі побічні ефекти були середнього ступеня тяжкості та зникали до закінчення дослідження. Протягом проведення дослідження не було серйозних побічних ефектів (СПЕ).
22. Висновок (заключення)	Досліджуваний препарат, Помалідомід 4 мг капсули, тверді (А) демонстрував еквівалентну швидкість та ступінь поглинання порівняно з Референтним препаратом, Імновід 4 мг капсули, тверді (помалідомід) (В) після одноразової дози у здорових суб'єктів чоловічої статі, які не палять у стані натще.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Яня Рецель
(П. І. Б.)



Штамп: КРКА
КРКА

Товарна здравіл д.д. (KRKA Tovarna zdravil, d.d.),
Ново место (Novo mesto) 2521

Середина
Григор