

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):	Redcyteplus (Ferric Carboxymaltose solution for Injection 50 mg/mL) (100 mg/2mL, 500 mg/10 mL, 1000 mg/20 mL)
1) type of the medicinal product registered or to be registered	Generic medicinal product
2) performed studies	☐ yes ☒ 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
Full Name	Dr. XXXXXXXX
Signature	
Date	XX/XX/XXXX



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):	Редцитеплус (карбоксимальтоза заліза, розчин для ін'єкцій 50 мг/мл) (100 мг/2 мл, 500 мг/10 мл, 1000 мг/20 мл)
1) тип лікарського засобу, що був зареєстрований або проходить реєстрацію	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	☐ так ☒ ні Якщо «ні», зазначити причини У відповідності до вимог Порядку проведення експертизи 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), не вимагається надавати результати власних токсикологічних або фармакологічних досліджень чи клінічних досліджень для генеричних лікарських засобів.
2. Фармакологічні властивості:	--
1) основні фармакодинамічні ефекти	--
2) другорядні фармакодинамічні ефекти	--
3) фармакологія безпеки	--
4) фармакодинамічні взаємодії	--
3. Фармакокінетика:	

ПЕРЕКЛАД ЗГІДНО
З ОРИГІНАЛОМ

Світленко



1) аналітичні методики та звіти щодо їхньої валідації	--
2) всмоктування	--
3) розподіл	--
4) метаболізм	--
5) виведення	--
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні дані)	--
7) інші фармакокінетичні дослідження	--
4. Токсикологія:	
1) токсичність при однократному застосуванні	--
2) токсичність при багаторазовому застосуванні	--
генотоксичність: in vitro	--
in vivo (включаючи додаткову оцінку токсикокінези)	--
4) канцерогенність:	--
довгострокові дослідження	--
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	--
додаткові дослідження	--
5) токсичність для репродуктивної функції та токсичний вплив на розвиток потомства:	--
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	--
ембріотоксичність	--
пренатальна і постнатальна токсичність	--
дослідження, у ході яких препарат вводиться потомству (несформованим тваринам), та/або дослідження, в яких оцінюється віддалений ефект	--
6) місцева переносимість	--
7) додаткові дослідження токсичності:	--

ПЕРЕКЛАД ЗІ СФІД
З ОРИГІНАЛОМ



антигенність (утворення антитіл)	--
імунотоксичність	--
дослідження механізмів дії	--
лікарська залежність	--
токсичність метаболітів	--
токсичність споріднених домішок	--
інше	--
5. Висновки за результатами доклінічних досліджень	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	«Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд» [Dr. Reddy's Laboratories Ltd] 8-2-337, Роуд № 3, Банджара Хіллз, Гайдарабад, Телангана – 500 034, Індія [8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana – 500 034, India]
П.І.Б.	Доктор XXXXXXXX
Підпис	
Дата	XX.XX.XXXX

ПЕРЕКЛАД ЗГІДНО
З ОРИГІНАЛОМ



Свідчення
О.М. Сеф

Annex 30
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 into the Registration Materials
during the Validity Period of Marketing
Authorization
(paragraph 4 of Section IV)

Report on clinical trial

1. Name of the Medicinal Product (Marketing Authorization No., if any)	Redcyteplus
2. Applicant	Dr. Reddy's Laboratories Ltd 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
3. Manufacturer	Dr. Reddy's Laboratories Limited, Formulations Unit-XI, Survey No. 1, 28, 30 to 39, APIIC Industrial Park, Pydibhimavaram (V), Ranasthalam (M), Srikakulam District, Andhra Pradesh-532 409, India.
4. Performed studies:	yes ✓ no if no, provide reasons
1) type of the medicinal product registered or to be registered	Generic medicinal product
5. Full name of clinical trials, code number of clinical trial	A multicenter, open label, balanced, randomized, single-dose, two-treatment, single period, parallel bioequivalence study of Ferric carboxymaltose solution for injection/infusion (50 mg iron/mL) of Dr. Reddy's Laboratories Ltd, India, with that of Ferinject® [Ferric carboxymaltose solution for injection/infusion (50 mg iron/mL)] of Vifor Pharma UK Limited, TW18 3BA, UK in patients with iron deficiency anemia, for whom oral iron preparations are ineffective or cannot be used, under fasting condition. PROJECT NO.: 22-VIN-0001
6. Phase of clinical trial	Bioequivalence study

7. Clinical trial was held	18 May 2023 (First Patient First Visit-FPFV) to 29 Sep 2023 (Last Patient Last Visit-LPLV)
8. Countries where the clinical trial was held	India
9. Number of subjects	A total of 286 patients were screened, of which 88 patients were screen failure and 55 patients were discontinued during the study. Out of screened patients, 155 patients were enrolled and randomized & 143 patients completed the study as per protocol. Total 76 patients received the test products and 79 patients received the reference product during the study. Out of 155 randomized patients, 150 patients were included in the safety population who have taken at least one dose of study drug and 138 patients were included in PK population who completed the study as per the approved protocol.
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	Primary Objective: The objective of the study was to assess the bioequivalence of Test product (Ferric carboxymaltose solution for injection/ infusion (50 mg iron/mL)) of Dr. Reddy's Laboratories Ltd, India comparing with that of reference product, Ferinject® [Ferric carboxymaltose injection (50 mg iron/mL)] solution for injection/infusion of Vifor Pharma UK Limited, TW18 3BA, UK in patients with iron deficiency anemia for whom oral iron preparations are ineffective or cannot be used under fasting conditions. Secondary Objective: The objective of the study was to monitor the safety and tolerability profile of the study formulations.
11. Clinical trial design	This was a multicenter, open label, balanced, randomized, single-dose, two-treatment, single period, parallel bioequivalence study. This study was an open label and randomized study, eligible patients were assigned randomly to one of two treatment groups in 1:1 ratio with a screening period of a maximum of 10 days.
12. Main entry criteria	Patients who met the following criteria were included in the study: 1. Male and female patients with age 18-65 (inclusive of both) years. 2. Patients weight within clinically acceptable normal range according to normal values for Body Mass Index (18.50 to 24.90 kg/m² (both inclusive) with minimum of 50 kg body weight.

	3. Patients that have Iron Deficiency Anemia (IDA) at the time of screening based on following laboratory parameters: a. Hemoglobin value >7 and <12 g/dL at screening. b. Ferritin ≤ 100 ng/mL or ≤ 300 ng/mL when TSAT is $\leq 30\%$ at screening. 4. Patients that meet either of the following criteria: Unsatisfactory response to oral iron in the opinion of the Investigator based on the history of having received oral iron therapy Intolerance to oral iron preparations or where oral iron preparations cannot be used as per the Investigator. 5. Patients requiring total iron of at least 1000 mg based on individual assessment of iron deficiency by the Investigator. 6. Patients willing to adhere to the protocol requirements and to provide written informed consent. 7. Patients able to understand and comply with the study procedures, in the opinion of the investigator. For Female patients: Female of child bearing potential having negative Serum β-hCG (pregnancy test) at screening and Urine Pregnancy test at admission and practicing an acceptable method of birth control for the duration of the study as judged by the investigator(s), such as condoms, foams, jellies, diaphragm, intrauterine device (IUD), or abstinence, OR Postmenopausal for at least 01 year from the last menstrual date, OR Surgically sterile (bilateral tubal ligation, bilateral oophorectomy, or hysterectomy has been performed on the Patient) Key Exclusion Criteria: Patients who met the following criteria were excluded from the study: 1. Ongoing pregnancy or lactation. 2. Known hypersensitivity to Investigational medicinal Product, excipients, or other parenteral iron products. 3. History of: Anaemia not caused by iron deficiency (e.g., aplastic, megaloblastic or haemolytic anaemia, sideroblastic
--	--

	anaemia) or related to acute or ongoing, haemoglobinopathies, rheumatic and other chronic diseases like CKD, autoimmune diseases, malignancies, bone marrow diseases, enzyme defects and drug induced anaemia. Known allergies including drug allergies, including patients with a history of severe asthma, eczema or other atopic allergy. Haemochromatosis or other iron storage / disturbances in the utilisation of iron disorders or evidence of iron overload. Clinically significant (systolic >160 and/or diastolic >100) or labile hypertension. Any ongoing acute or chronic infection or ongoing bacteremia at screening. Subjects who complied with all the inclusion and none of the exclusion criteria were checked in for the study.
13. Studied drug, posology, strength	Ferric Carboxymaltose solution for injection / infusion (50 mg iron/mL)
14. Comparator, dosage, posology, strength	Ferinject® [Ferric carboxymaltose solution for injection/infusion (50 mg iron/mL)]
15. Concomitant therapy	Concomitant Medications used in the study: inj. Avil, inj. Dexona, Levocetirizine, Azithromycin, Clobetasol, Fusidic acid, Nitrofurantion, Disodium hydrogen citrate, Ferrous ascorbate, Folic acid, ferrous fumarate, Methylco bala min, Paracetamol, Ferrous Fumarate, ORSL (Glucose sodium chloride+ potassium chloride+ sodium citrate), multivitamin, Amlodipine, Cyanocobalamin, Pheniramine maleate, Dexamethasone, FERIU M X T, Neurobion Forte Tablet, FOLVITE TAB, Dynapar AQ, FERROUS XT TAB, vita fol plus, Supradyn TAB, LIVOGENZ, Meganeuron OD, ONDASETRON, Pantoprazole, Emeset, Pantocid, Diclofenac, Hydrocortisone, Pheniramine. Please refer to 16.2.9 Listing of Prior and Concomitant Medications for complete details.
16. Efficacy Endpoints	Following Pharmacokinetic parameters were computed for baseline corrected data of Total Iron (TOI) and Transferrin-bound Iron (TBI) in serum: Primary Pharmacokinetic Parameters: C_{max} and AUC_{0-t} Secondary Pharmacokinetic Parameters: AUC_{0-∞}, T_{max}, AUC_{%Extrap_obs}, t_{1/2}, V_d, CL and K_{el}.

17. Safety Endpoints	During the Visit 1 (Screening) and Visit 2 (at the time of randomization) Inclusion/Exclusion Criteria was checked. Medical/surgical history and Medication history were assessed at Visit 1 (Screening) Demography details were captured at Visit 1 (Screening) Body measurements (i.e.Body height and weight) were done at Visit 1 (Screening) Physical Examination was performed at Visit 1 (Screening), Visit 2 [day -1 (at the time of check-in), day 0 (baseline), day 1 (pre-dose), day 2, day 3, day 4 (at the time of checkout)], Visit 3 (day 5), Visit 4 (day 6), Visit 5 (day 7), Visit 6 (day 8), Visit 7 (day 10), Visit 8 (day 12, End of Study). Note: 120 minutes of Window period was provided for physical examination prior to scheduled time of IMP administration. Vital signs (Blood pressure, pulse rate, respiratory rate and body temperature) were assessed at Visit 1 (Screening), Visit 2 [day -1 (at the time of check-in), day 0 (baseline), day 1 (pre-dose and at the end of infusion)*, day 2, day 3, day 4 (at the time of checkout)], Visit 3 (day 5), Visit 4 (day 6), Visit 5 (day 7), Visit 6 (day 8), Visit 7 (day 10), Visit 8 (day 12, End of Study). *Note: Window period of 30 minutes for collection of pre-dose vitals and 10 minutes for end of infusion vital assessment was provided. X-ray (Chest PA view) was done at Visit 1 (Screening) Note: Chest X-ray PA view taken up to 3 months previously was considered to be valid. ECG was performed at Visit 1 (Screening) & Visit 8 (End of Study) of the study. Hematology, Blood chemistry, Urinalysis was performed at Visit 1 (Screening), Visit 8 (End of Study). Immunological tests (HIV, HBsAg, HCV antibody, VDRL/RPR for Syphilis) were performed at Visit 1 (Screening). Urine scan for drugs of abuse was performed at Visit 1 (Screening), Visit 2 [day -1 (at the time of check-
----------------------	--

	in)), Visit 3 (day 5), Visit 4 (day 6), Visit 5 (day 7), Visit 6 (day 8), Visit 7 (day 10) & Visit 8 (day 12, End of Study). Breath test for alcohol consumption was performed at Visit 1 (Screening), Visit 2 [day -1 (at the time of check-in)], Visit 3 (day 5), Visit 4 (day 6), Visit 5 (day 7), Visit 6 (day 8), Visit 7 (day 10) & Visit 8 (day 12, End of Study). Pregnancy test for Female patients of child bearing potential: Serum pregnancy test: Visit 1 (Screening), Visit 8 (End of Study) Urine pregnancy test: Visit 2 [day -1 (at the time of check-in)] Infusion site monitoring was done during housing, it was performed just prior to infusion, during the infusion and 0.50, 1.00 and 24.00 hrs after start of infusion.
18. Statistical methods	All the pharmacokinetic parameters were reported for each Patient and descriptive statistics (N, mean, standard deviation, coefficient of variation, minimum, median, maximum and Geometric Mean) were computed for each pharmacokinetic parameters for each product using non-compartmental analysis model of Phoenix® WinNonlin® Version 8.3 Software (Pharsight Corporation, USA). Using the SAS® Version 9.4, the statistical analysis of the ln-transformed pharmacokinetic parameters for baseline corrected C_{max} and AUC_{0-t} of Total Iron (TOI) and Transferrin-bound Iron (TBI) was performed. The ln-transformed pharmacokinetic parameters for baseline corrected C_{max} and AUC_{0-t} of Total Iron (TOI) and Transferrin-bound Iron (TBI) was analyzed by analysis of variance (ANOVA) using PROC GLM in SAS® Version 9.4.
19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	1. Male and female patients with age 18-65 (inclusive of both) years. 2. Patients weight within clinically acceptable normal range according to normal values for Body Mass Index (18.50 to 24.90 kg/m² (both inclusive) with minimum of 50 kg body weight.
20. Efficacy Results	Total 155 patients were randomized and enrolled into the study. Total 138 patients included in the

	pharmacokinetic and statistical analysis for Serum concentration vs. time profile (Actual time of sample collection) of Baseline corrected Total Iron (TOI) and Transferrin Bound Iron (TBI) who completed study as per the approved protocol and Statistical Analysis Plan. In accordance with the study protocol and SAP the study met the bioequivalence criteria as the 90% confidence intervals for the geometric least squares means ratio for the baseline corrected ln-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-t} for Total Iron (TOI) and Transferrin-bound Iron (TBI), was within the acceptance range of 80.00% - 125.00%.
21. Safety Results	A total of 150 patients were included in the safety analysis. A total of 19 TEAEs were reported in 14 (9.3%) patients during the study. Out of 19 TEAEs, 6 TEAEs were infusion related and reported in 5 patients. There was no serious adverse event reported during the study. A total of 8 treatment related adverse events were reported in 7 (4.7%) patients during the study. A total of 5 adverse events occurred in 4 (5.4%) patients in treatment test and 14 adverse events occurred in 10 (13.2) patients in treatment Reference. Number of patients are counted by patients having at least one TEAE. The reported TEAEs were classified based on CTCAE grading for severity. Incidence based on the severity grading with treatments revealed that overall, 13 (8.7) patients had grade 1 (mild) TEAEs and 1 (0.7) patient had grade 2 (moderate) TEAE. Of which 3 TEAEs grade 1 (mild) were reported by 3 (4.1) patients, 2 TEAEs that were grade 2 (moderate) were reported by 1 (1.4) patient after receipt of test treatment. A total of 14 TEAEs were reported by 10 (13.2) patients that were classified as grade 1 (mild) which was reported after receipt of reference treatment.
22. Conclusions	Total 155 patients were randomized and enrolled into the study. Total 138 patients included in the pharmacokinetic and statistical analysis for serum concentration vs. time profile (Actual time of sample collection) of Baseline Corrected Total Iron (TOI) and Transferrin Bound Iron (TBI) who completed study as per the approved protocol and Statistical Analysis Plan. In accordance with the study protocol and SAP the study met the bioequivalence criteria as the 90% confidence intervals for the geometric least squares means ratio for the baseline corrected ln-transformed

	pharmacokinetic parameters Cmax and AUC0-t for Total Iron (TOI) and Transferrin-bound Iron (TBI), was within the acceptance range of 80.00% - 125.00%.
--	--

Applicant (Marketing Authorization holder)	Dr. Reddy's Laboratories Ltd 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
Signature	DocuSigned by: Neelakant Avinjikat Krishnan 179D563BC223408... 18-Sep-2024 10:47 AM IST
Full Name	Dr Neelakant Lead Clinical and Medical Operation
Date	18/09/2024

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 дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	Редцитеплас
2. Заявник	«Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд» [Dr. Reddy's Laboratories Ltd] 8-2-337, Роуд № 3, Банджара Хіллз, Гайдарабад, 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 ділянка – ХІ, Ділянка № 1, 28, 30-39, АРІІС Індастріал Парк, Підібхімаварам (V), Ранасталам (M), Шрікакулам Дистрікт, Андхра Прадеш, 532 409, Індія [Formulations Unit-XI, Survey No. 1, 28, 30 to 39, APIIC Industrial Park, Pydibhimavaram (V), Ranasthalam (M), Srikakulam District, Andhra Pradesh-532 409, India].
4. Проведені дослідження:	так ☒ ні якщо «ні», зазначити причини
1) тип лікарського засобу, що був зареєстрований або проходить реєстрацію	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічних досліджень, кодівий номер клінічного дослідження	Багатоцентрове, відкрите, збалансоване, рандомізоване, із однократним застосуванням дози, з двома групами лікування, з одним періодом, в паралельних групах дослідження біоеквівалентності карбоксимальтози заліза, розчину для ін'єкцій / інфузій (50 мг заліза/мл), виробництва компанії «Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд», Індія, у порівнянні з препаратом Феринжект® [Ferinject®] [карбоксимальтоза заліза, розчин для ін'єкцій / інфузій (50 мг заліза/мл)] виробництва компанії «Віфор Фарма

	ЮКей Лімітед» [Vifor Pharma UK Limited], TW18 3BA, Велика Британія, у пацієнтів із залізодефіцитною анемією, у яких залізовмісні препарати для перорального прийому є неефективними або не можуть застосовуватися натще. НОМЕР ПРОЄКТУ: 22-VIN-0001
6. Фаза клінічного дослідження	Дослідження біоеквівалентності
7. Клінічне дослідження проводилося	3 18 травня 2023 року (перший візит першого пацієнта – FPFV) по 29 вересня 2023 року (останній візит останнього пацієнта – LPLV)
8. Країни, де проводилося клінічне дослідження	Індія
9. Кількість учасників	Загалом скринінг пройшли 286 пацієнтів, з яких 88 пацієнтів вибули за результатами скринінгу, і 55 пацієнтів достроково припинили участь у дослідженні. Із пацієнтів, які пройшли скринінг, у дослідження були включені та рандомізовані 155 пацієнтів, і 143 пацієнти завершили участь у дослідженні згідно з протоколом. Загалом 76 пацієнтів отримували досліджувані лікарські засоби, і 79 пацієнтів отримували препарат порівняння під час дослідження. Із 155 рандомізованих пацієнтів 150 пацієнтів були включені в популяцію пацієнтів для оцінки безпеки, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату, і 138 пацієнтів були включені в популяцію пацієнтів для оцінки фармакокінетики (ФК), які завершили участь у дослідженні відповідно до затвердженого протоколу.
10. Основна і другорядні цілі клінічного дослідження	Основна ціль: Ціллю дослідження була оцінка біоеквівалентності досліджуваного препарату (карбоксимальтоза заліза, розчин для ін'єкцій / інфузій (50 мг заліза/мл)), виробництва компанії «Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд», Індія, у порівнянні з біоеквівалентністю препарату порівняння Феринжект® [Ferinject®] [карбоксимальтоза заліза для ін'єкцій (50 мг заліза/мл)], розчин для ін'єкцій / інфузій, виробництва компанії «Віфор Фарма ЮКей Лімітед», TW18 3BA, Велика Британія, у пацієнтів із залізодефіцитною анемією, у яких залізовмісні препарати для перорального прийому є неефективними або не можуть

	застосовуватися натще. Другорядна ціль: Ціллю цього дослідження був моніторинг профілю безпеки та переносимості досліджуваних лікарських засобів.
11. Дизайн клінічного дослідження	Це було багатоцентрове відкрите збалансоване рандомізоване дослідження біоеквівалентності із однократним застосуванням дози препарату, з двома групами лікування, з одним періодом, що проводилося в паралельних групах. Це дослідження було відкритим і рандомізованим дослідженням. Пацієнти, які відповідали вимогам для участі у дослідженні, були випадковим чином розподілені в одну із двох груп лікування у співвідношенні 1:1, зі скринінговим періодом тривалістю максимум 10 днів.
12. Основні критерії включення у дослідження	У дослідження включалися пацієнти, які відповідали наступним критеріям: 1. Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком 18-65 (включно для обох значень) років. 2. Пацієнти з масою тіла у межах клінічно прийнятного нормального діапазону значень відповідно до нормальних значень індексу маси тіла ($18,50 - 24,90 \text{ кг/м}^2$ (включно для обох значень)) з масою тіла не менше 50 кг. 3. Пацієнти із залізодефіцитною анемією (ЗДА) на момент скринінгу, що визначається на основі нижчезазначених лабораторних показників: a. Значення гемоглобіну в межах > 7 і < 12 г/дл під час скринінгу. b. Вміст феритину ≤ 100 нг/мл або ≤ 300 нг/мл, якщо насичення трансферину (TSAT) становить $\leq 30\%$ під час скринінгу. 4. Пацієнти, які відповідають одному з нижченаведених критеріїв: Незадовільна відповідь на терапію пероральними препаратами заліза, згідно з оцінкою дослідника, на підставі даних анамнезу про отримання терапії пероральними препаратами заліза. Непереносимість пероральних препаратів заліза або неможливість застосування пероральних препаратів заліза, згідно з оцінкою дослідника. 5. Пацієнти, які потребують принаймні 1000 мг

	загальної кількості заліза, згідно з індивідуальною оцінкою дефіциту заліза дослідником. 6. Пацієнти, готові дотримуватися вимог протоколу дослідження і надати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. 7. Пацієнти, здатні розуміти та виконувати процедури дослідження, на думку дослідника. Для пацієнток жіночої статі: Пацієнтка жіночої статі з дітородним потенціалом з негативним результатом тесту сироватки крові на хоріонічний гонадотропін людини бета (β-ХГЧ) під час скринінгу та тесту сечі на вагітність при включенні у дослідження, яка застосовує прийнятний метод контрацепції протягом усього дослідження, згідно з оцінкою дослідника(-ів), такий як презервативи, пінки, гелі, діафрагма, внутрішньоматковий пристрій (ВМП) або повне утримання від статевих стосунків, АБО Жінка в постменопаузі протягом принаймні 01 року з дати останньої менструації, АБО Пацієнтка, у якої була виконана хірургічна стерилізація (двобічна перев'язка маткових труб, двобічна овариоектомія або гістеректомія) Основні критерії невключення у дослідження: До участі у дослідженні не допускалися пацієнти, які відповідали нижченаведеним критеріям: 1. Поточна вагітність або лактація. 2. Відома гіперчутливість до досліджуваного лікарського засобу, допоміжних речовин в його складі або інших препаратів заліза для парентерального застосування. 3. Наявність в анамнезі наступних розладів: Анемія, не викликана дефіцитом заліза (наприклад, апластична, мегалобластна або гемолітична анемія, сидеробластна анемія) або пов'язана з гострими або поточними гемоглобінопатіями, ревматичними та іншими хронічними захворюваннями, такими як хронічна хвороба нирок (ХХН), аутоімунні захворювання, злоякісні захворювання, захворювання кісткового мозку, дефіцити ферментів і медикаментозна анемія. Відомі алергії, в тому числі алергії на лікарські
--	---

	засоби, включаючи пацієнтів із важкою бронхіальною астмою, екземою або іншою atopічною алергією в анамнезі. Гемохроматоз або інші порушення накопичення заліза / порушення процесу утилізації заліза або ознаки перенасичення організму залізом. Клінічно значуща (систолический артеріальний тиск > 160 та/або діастолічний артеріальний тиск > 100) або лабільна артеріальна гіпертензія. Будь-яка наявна гостра або хронічна інфекція або наявна бактеріємія під час скринінгу. У дослідження включалися особи, які відповідали всім критеріям включення та не відповідали жодному з критеріїв невключення в дослідження.
13. Досліджуваний препарат, дозування, концентрація діючої речовини	Карбоксимальтоза заліза, розчин для ін'єкцій / інфузій (50 мг заліза/мл)
14. Препарат порівняння, доза, дозування, концентрація діючої речовини	Феринжект® [Ferinject®] [карбоксимальтоза заліза, розчин для ін'єкцій / інфузій (50 мг заліза/мл)]
15. Супутня терапія	Супутні лікарські засоби, застосовувані під час дослідження: Авіл для ін'єкцій, Дексона для ін'єкцій, левоцетиризин, азитроміцин, клобестазол, фузидова кислота, нітрофурантоїн, динатрію гідроксид, заліза аскорбат, фолієва кислота, заліза фумарат, метилкобаламін, парацетамол, заліза фумарат, розчин для пероральної регідратації ORSL (глюкоза + натрію хлорид + калію хлорид + натрію цитрат), полівітаміни, амлодипін, ціанокобаламін, феніраміну малеат, дексаметазон, ФЕРІУМ ХТ, Нейробіон Форте таблетки, ФОЛВІТ ТАБЛЕТКИ, Динапар АQ, ФЕРРОС ХТ ТАБЛЕТКИ, Вітафол Плюс, Супрадин ТАБЛЕТКИ, ЛІВОНІН Z, Меганейрон OD, ОНДАНСЕТРОН, Пантопразол, Емесет, Пантоцид, диклофенак, гідрокортизон, фенірамін. Більш детальна інформація наведена в розділі 16.2.9 «Перелік раніше застосовуваних і поточних лікарських засобів».
16. Кінцеві точки для оцінки ефективності	Розраховувалися нижчезазначені фармакокінетичні параметри для показників загального вмісту заліза (TOI) і вмісту заліза, зв'язаного з трансферіном (ТВІ), у сироватці крові, з поправкою на значення вихідного рівня:

	Основні фармакокінетичні параметри: C_{max} і AUC_{0-t} Другорядні фармакокінетичні параметри: $AUC_{0-\infty}$, T_{max}, $AUC_{\%Extrap_obs}$, $t_{1/2}$, V_d, CL і K_{el}.
17. Кінцеві точки для оцінки безпеки	Під час Візиту 1 (Скринінг) і Візиту 2 (під час рандомізації) перевірялася відповідність пацієнтів критеріям включення / невключення у дослідження. Виконувалася оцінка даних медичного / хірургічного анамнезу та медикаментозного анамнезу під час Візиту 1 (Скринінг). Були зареєстровані демографічні дані під час Візиту 1 (Скринінг). Виконувалося вимірювання параметрів тіла (тобто зросту і маси тіла) під час Візиту 1 (Скринінг). Виконувався загальний медичний огляд під час Візиту 1 (Скринінг), Візиту 2 [день -1 (під час прийому в клініку), у день 0 (вихідний рівень), день 1 (перед застосуванням дози досліджуваного препарату), день 2, день 3, день 4 (під час виписки з клініки)], під час Візиту 3 (день 5), Візиту 4 (день 6), Візиту 5 (день 7), Візиту 6 (день 8), Візиту 7 (день 10), Візиту 8 (день 12, Візит завершення дослідження). Примітка: Було передбачене часове вікно 120 хвилин для виконання загального медичного огляду до запланованого часу введення досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ). Оцінювалися основні показники життєдіяльності (артеріальний тиск, частоту пульсу, частоту дихання і температуру тіла) під час Візиту 1 (Скринінг), Візиту 2 [день -1 (під час прийому в клініку), у день 0 (вихідний рівень), день 1 (до застосування дози досліджуваного препарату і в кінці виконання інфузії)*, у день 2, день 3, день 4 (під час виписки з клініки)], під час Візиту 3 (день 5), Візиту 4 (день 6), Візиту 5 (день 7), Візиту 6 (день 8), Візиту 7 (день 10), Візиту 8 (день 12, Візит завершення дослідження). * Примітка: Було передбачене часове вікно 30 хвилин для визначення основних показників життєдіяльності до застосування дози препарату і 10 хвилин для визначення основних показників життєдіяльності у кінці виконання інфузії. Виконувалася рентгенографія (рентгенографія

	органів грудної клітки, передньо-задня проєкція) під час Візиту 1 (Скринінг). Примітка: Рентгенографія органів грудної клітки (передньо-задня проєкція), що виконувалася раніше, у межах періоду до 3 місяців, вважалася дійсною. Виконувалася ЕКГ під час Візиту 1 (Скринінг) і Візиту 8 (Візит завершення дослідження) у рамках дослідження. Виконувалися загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі під час Візиту 1 (Скринінг) і Візиту 8 (Візит завершення дослідження). Виконувалися імунологічні тести (BIL, HBsAg, антитіла до ВГС, тест на кардіоліпінові антитіла (VDRL) / експрес-тест на швидкі реакції плазми крові (RPR) (до збудника сифілісу)) під час Візиту 1 (Скринінг). Виконувалося скринінгове тестування сечі на наявність у ній наркотичних речовин під час Візиту 1 (Скринінг), Візиту 2 [день -1 (під час прийому в клініку)], Візиту 3 (день 5), Візиту 4 (день 6), Візиту 5 (день 7), Візиту 6 (день 8), Візиту 7 (день 10) і Візиту 8 (день 12, Візит завершення дослідження). Виконувався дихальний тест на споживання алкоголю під час Візиту 1 (Скринінг), Візиту 2 [день -1 (під час прийому в клініку)], Візиту 3 (день 5), Візиту 4 (день 6), Візиту 5 (день 7), Візиту 6 (день 8), Візиту 7 (день 10) і Візиту 8 (день 12, Візит завершення дослідження). Тест на вагітність у пацієток з дітородним потенціалом: Тестування сироватки крові на вагітність: Візит 1 (Скринінг), Візит 8 (Візит завершення дослідження) Тестування сечі на вагітність: Візит 2 [день -1 (на момент реєстрації)] Спостереження за місцем виконання інфузії проводилося під час перебування пацієнта в лікарні, безпосередньо перед інфузією, під час виконання інфузії та через 0,50, 1,00 та 24,00 години після початку інфузії.
18. Статистичні методи	Усі фармакокінетичні параметри були представлені для кожного пацієнта, і описові статистичні параметри (N, середнє значення, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації,

	мінімальне значення, медіану, максимальне значення і середнє геометричне) розраховували для кожного фармакокінетичного параметра для кожного препарату з використанням моделі некомпартментного аналізу на програмному забезпеченні Phoenix® WinNonlin®, версії 8.3 (Pharsight Corporation, США). За допомогою програмного забезпечення SAS®, версії 9.4, виконувався статистичний аналіз логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} для показників загального вмісту заліза (TOI) і вмісту заліза, зв'язаного з трансферином (TBI), з поправкою на значення вихідного рівня. Логарифмічно перетворені фармакокінетичні параметри C_{max} і AUC_{0-t} для показників загального вмісту заліза (TOI) і вмісту заліза, зв'язаного з трансферином (TBI), з поправкою на значення вихідного рівня, аналізувалися за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA), з використанням PROC GLM на програмному забезпеченні SAS®, версії 9.4.
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (в тому числі стать, вік і раса)	1. Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком 18-65 (включно для обох значень) років. 2. Пацієнти з масою тіла у межах клінічно прийнятної нормального діапазону значень відповідно до нормальних значень індексу маси тіла (18,50 – 24,90 кг/м² (включно для обох значень)) з масою тіла не менше 50 кг.
20. Результати оцінки ефективності	Загалом у дослідженні були рандомізовані 155 пацієнтів, які були включені у дослідження. Загалом 138 пацієнтів, які були включені у фармакокінетичний і статистичний аналіз профілю залежності концентрації в сироватці крові від часу (фактичний час взяття зразка) для показників вмісту загального заліза (TOI) і заліза, зв'язаного з трансферином (TBI), з поправкою на значення вихідного рівня, завершили участь у дослідженні відповідно до затвердженого протоколу і Плану статистичного аналізу. Відповідно до протоколу дослідження та Плану статистичного аналізу (SAP), дослідження відповідало критеріям біоеквівалентності, оскільки 90% довірчі інтервали для відношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} для показників загального вмісту

	заліза (ТОІ) і заліза, зв'язаного з трансферином (ТВІ), з поправкою на значення вихідного рівня, знаходилися в прийнятному діапазоні 80,00% – 125,00%.
21. Результати оцінки безпеки	Загалом в аналіз безпеки було включено 150 пацієнтів. Протягом цього дослідження було виявлено загалом 19 небажаних явищ, що виникли на фоні досліджуваного лікування (ЛНЯ), які спостерігалися у 14 (9,3%) пацієнтів. Із 19 ЛНЯ 6 ЛНЯ були інфузійними реакціями і були зареєстровані у 5 пацієнтів. Протягом цього дослідження не було зареєстровано жодних серйозних небажаних явищ. Загалом протягом дослідження було зареєстровано 8 небажаних явищ, пов'язаних із лікуванням, у 7 (4,7%) пацієнтів. Загалом 5 небажаних явищ виникли у 4 (5,4%) пацієнтів у групі лікування досліджуваним препаратом, і 14 небажаних явищ виникли у 10 (13,2%) пацієнтів у групі лікування препаратом порівняння. Кількість пацієнтів підраховується за пацієнтами, у яких виникло принаймні одне ЛНЯ. Ступінь важкості ЛНЯ, про які повідомлялося, оцінювався за допомогою Загальних термінологічних критеріїв небажаних явищ (СТСАЕ). Оцінка частоти виникнення небажаних явищ за ступенем важкості при застосуванні препаратів показала, що загалом у 13 (8,7) пацієнтів спостерігалися ЛНЯ 1 ступеня важкості (легкого ступеня), і у 1 (0,7) пацієнта спостерігалося ЛНЯ 2 ступеня важкості (помірного ступеня). З цих небажаних явищ, про 3 ЛНЯ 1 ступеня важкості (легкого ступеня) повідомили 3 (4,1) пацієнти, про 2 ЛНЯ 2 ступеня важкості (помірного ступеня) повідомив 1 (1,4) пацієнт після отримання лікування досліджуваним препаратом. Загалом 10 (13,2) пацієнтів повідомили про 14 ЛНЯ, які були класифіковані як небажані явища 1 ступеня важкості (легкого ступеня), про що було повідомлено після отримання препарату порівняння.
22. Висновки	Загалом у дослідженні були рандомізовані 155 пацієнтів, які були включені у дослідження. Загалом 138 пацієнтів, які були включені у фармакокінетичний і статистичний аналіз профілю залежності концентрації в сироватці крові від часу (фактичний час взяття зразка) для

	показників вмісту загального заліза (TOI) і заліза, зв'язаного з трансферином (ТВІ), з поправкою на значення вихідного рівня, завершили участь у дослідженні відповідно до затвердженого протоколу і Плану статистичного аналізу. Відповідно до протоколу дослідження та Плану статистичного аналізу (SAP), дослідження відповідало критеріям біоеквівалентності, оскільки 90% довірчі інтервали для відношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів показників C_{max} і AUC_{0-t} для загального вмісту заліза (TOI) і заліза, зв'язаного з трансферином (ТВІ), з поправкою на значення вихідного рівня, знаходилися в прийнятному діапазоні 80,00% – 125,00%.
--	---

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	«Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд» [Dr. Reddy's Laboratories Ltd] 8-2-337, Роуд № 3, Банджара Хіллз, Гайдарабад, Телангана – 500 034, Індія [8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India]
Підпис	Підписано за допомогою DocuSign: Нілакант Авінджікат Крішнан [Neelakant Avinjikat Krishnan] 18 вересня 2024 грудня 10:47, індійський стандартний час (IST) 170D553BC223408...
Ім'я повністю	Доктор Нілакант Керівник з питань клінічної і медичної діяльності
Дата	18.09.2024