

Annex 29
to the Order of expert evaluation conduction
of registration materials on medicinal
products submitted to state
registration (re-registration), as well as
expert evaluation of materials on making
amendments to registration materials
during validity term of
Registration Certificate
(point 4 section IV)

**REPORT
on preclinical studies**

| | |
|--|---|
| 1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number): | Apro, hard capsules |
| 1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned | generic |
| 2) conducted studies | yes <u>no</u> if no, justify The product meets the definition of a generic medicinal products as defined in Article 10.1 (a) (iii) of Directive 2001/83/EC as amended, since it has the same qualitative and quantitative composition of the active substance with reference product , the same dosage form with reference product, no preclinical studies were performed. The information presented in this document was collected from the scientific literature. |
| 2. Pharmacology: | NA |
| 1) primary pharmacodynamics | NA |
| 2) secondary pharmacodynamics | NA |
| 3) safety pharmacology | NA |
| 4) pharmacodynamic interactions | NA |
| 3. Pharmacokinetics: | |
| 1) analytical methods and reports on their validation | NA |
| 2) absorption | NA |

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

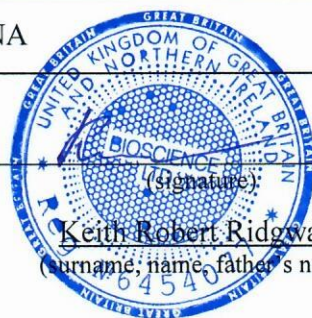


| | |
|---|----|
| 3) distribution | NA |
| 4) metabolism | NA |
| 5) elimination | NA |
| 6) pharmacokinetic interactions (preclinical) | NA |
| 7) other pharmacokinetic studies | NA |
| 4. Toxicology: | |
| 1) single use toxicity | NA |
| 2) repeated doses toxicity | NA |
| 3) genotoxicity: in vitro | NA |
| in vivo (including additional assessment on toxicokinetics) | NA |
| 4) cancerogenicity: | NA |
| Long-term studies | NA |
| Short-term studies or medium-term studies | NA |
| Additional studies | NA |
| 5) reproductive and developmental toxicity: | NA |
| Effect on fertility and early embryonal development | NA |
| embryotoxicity | NA |
| Prenatal and postnatal toxicity | NA |
| Studies where the product is administered to offspring (immature animals) and/or remote effect is estimated | NA |

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

| | |
|--|----|
| 6) local tolerability | NA |
| 7) additional toxicity studies: | NA |
| antigenicity (formation of antibodies) | NA |
| immunotoxicity | NA |
| study of mechanisms of action | NA |
| drug dependence | NA |
| metabolite toxicity | NA |
| impurity toxicity | NA |
| other | NA |
| 5. Conclusions regarding preclinical study | NA |

Applicant (Registration Certificate holder)



(Signature)
Keith Robert Ridgway
(surname; name; father's name)

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

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): | Апро, капсули тверді |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | генеричний лікарський засіб |
| 2) проведені дослідження | так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати Продукт є генеричним лікарським засобом, як визначено у Статті 10.1 (а) (iii) Директиви 2001/83/ЄС. Він має ту саму діючу речовину та лікарську форму, що й референтний препарат. Тому доклінічні дослідження не проводилися, оскільки не очікується жодних відмінностей у доклінічній характеристиці. Інформація, представлена в цьому документі, була зібрана з наукової літератури. |
| 2. Фармакологія: | Не застосовується |
| 1) первинна фармакодинаміка | Не застосовується |
| 2) вторинна фармакодинаміка | Не застосовується |
| 3) фармакологія безпеки | Не застосовується |
| 4) фармакодинамічні взаємодії | Не застосовується |
| 3. Фармакокінетика: | |
| 1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації | Не застосовується |

Перекладено на українську мову
перекладачем

І. Каложескі *Л. Бондар* У.С. *Б.С.*

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

Перекладено на українську мову
перекладачем
Бондар У.С.

Д. / Володимир І.

В.С.

| | |
|---|-------------------|
| дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія | Не застосовується |
| б) місцева переносимість | Не застосовується |
| 7) додаткові дослідження токсичності: | Не застосовується |
| антигенність (утворення антитіл) | Не застосовується |
| імунотоксичність | Не застосовується |
| дослідження механізмів дії | Не застосовується |
| лікарська залежність | Не застосовується |
| токсичність метаболітів | Не застосовується |
| токсичність домішок | Не застосовується |
| інше | Не застосовується |
| 5. Висновки щодо доклінічного вивчення | Не застосовується |

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)
Кейт Роберт Рідгвей
(П. І. Б.)

Д. Володимирська Л.І.

Перекладено на українську мову
перекладачем
Бондар У.С. *БД*

1

Annex 30
to the Order of expert evaluation conduction
of registration materials on medicinal
products submitted to state
registration (re-registration), as well as
expert evaluation of materials on making
amendments to registration materials
during validity term of
Registration Certificate
(point 4 section IV)

**REPORT
on clinical trial № 1**

| | |
|--|---|
| 1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number) | Apro, 80 and 125 mg hard capsules |
| 2. Applicant | BIOSCIENCE LTD., United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland |
| 3. Manufacturer | Rontis Hellas Medical And Pharmaceutical Products S.A., Greece |
| 4. Conducted studies: | <u>yes</u> no if no, justify |
| 1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned | generic |
| 5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial | A randomized, open label, balanced, two treatment, two period, two sequence, single dose, crossover, bioequivalence study of Aprepitant Capsules 125mg of Rontis Hellas SA, Greece and EMEND® 125 mg hard capsules (each capsule contains 125 mg of aprepitant) of Merck Sharp & Dohme Ltd., UK in healthy adult human subjects under fasting conditions 15-VIN-874 |
| 6. Clinical trial phase | It is a comparative Bioequivalence study |
| 7. Period of clinical trial conduction | Period 01: from 26 April 2016 to 30 April 2016 Period 02: from 05 May 2016 to 09 May 2016 |
| 8. Countries where clinical trial has been conducted | India |
| 9. Number of enrolled population | planned: 40 actual: 36 |

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І. 

| | |
|--|--|
| 10. Aim and secondary goals of clinical trial | <p>The aim of the study was to assess whether the Aprepitant Capsules 125mg of Rontis Hellas SA, Greece and the co-administered Reference formulations EMEND® 125 mg hard capsules (each capsule contains 125 mg of aprepitant) are bioequivalent under fasting conditions.</p> <p>The assessment was based on plasma drug levels aprepitant.</p> |
| 11. Design of clinical trial | The study was a randomized, single dose, two periods, two sequences cross-over pivotal bioequivalence study on 40 adult human subjects under fasting conditions |
| 12. Main criteria for enrollment | Healthy, willing, volunteers aged between 18 and 45 years (both inclusive) body mass index between 18.50 and 30.00 kg/m ² (inclusive) and a body mass (weight) not less than 45 kg |
| 13. Investigated medicinal product, method of administration, strength | <p>Aprepitant Capsules 125mg, capsule</p> <p>One capsule was administered orally at the scheduled dosing time with 240 mL of water at ambient temperature to subjects in a sitting posture. A mouth check was performed to confirm study drug ingestion using a torch and disposable spatula.</p> |
| 14. Reference product, dose, method of administration, strength | <p>EMEND® 125 mg hard capsules</p> <p>One capsule was administered orally at the scheduled dosing time with 240 mL of water at ambient temperature to subjects in a sitting posture. A mouth check was performed to confirm study drug ingestion using a torch and disposable spatula.</p> |
| 15. Concurrent therapy | Not applicable |
| 16. Criteria for efficiency assessment | <p>Employing the estimated concentration time profiles of Aprepitant the following variables were calculated:</p> <p>Primary variables: C_{max} and AUC_{0-t}</p> <p>Secondary variables: AUC_{0-∞}, T_{max}, t_{1/2}, K_{el}, AUC_%Extrap_obs</p> <p>Aprepitant C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-∞} were ln transformed and subjected to ANOVA, allowing the calculation of least squares means for test and reference formulations, intra-subject variability and power and an assessment of the difference between the test and reference formulations. Geometric least squares means of the test and reference formulations, their ratios (T/R) with corresponding 90% confidence intervals and Two One-Sided Tests for 90% confidence interval limits were calculated for the pharmacokinetic parameters C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-∞} of Aprepitant.</p> |
| 17. Criteria for safety assessment | Safety: Laboratory data /Vital signs / Adverse events |
| 18. Statistical methods | ANOVA |

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

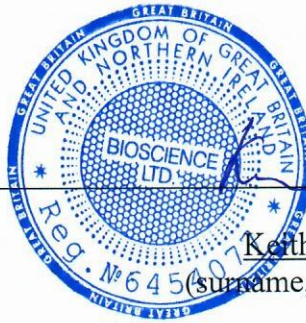


| | <p>Statistical Analysis of pharmacokinetic parameters of test and reference formulations using SAS®, version 9.2 was performed to assess bioequivalence.</p> | | | | | | | | | | | | |
|--|--|-------------------------|---|-------------------------|--------|--------------------------|------------------|------------------|--------|-------------------------------|------------------|------------------|--------|
| <p>19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)</p> | <p>Healthy, willing, volunteers aged between 18 and 45 years (both inclusive) body mass index between 18.50 and 30.00 kg/m² (inclusive) and a body mass (weight) not less than 45 kg</p> | | | | | | | | | | | | |
| <p>20. Results of efficiency</p> | <p>Pharmacokinetic results: The Test Product (T) (Aprepitant Capsules 125mg of Rontis Hellas SA, Greece) when compared with the Reference Product (R) (Emend® 125 mg (each capsule contains 125 mg of aprepitant) of Merck Sharp & Dohme Ltd., UK) meets the bioequivalence criteria in terms of rate and extent of absorption after administration of single dose as set in the protocol.</p> <table border="1" data-bbox="646 649 1460 996"> <thead> <tr> <th>Parameters (Units)</th> <th>Acceptance Range of 90% Confidence Interval</th> <th>90% Confidence Interval</th> <th>Result</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}(ng/mL)</td> <td>80.00% - 125.00%</td> <td>91.96% - 109.13%</td> <td>BE Met</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (hr*ng/mL)</td> <td>80.00% - 125.00%</td> <td>90.76% - 109.92%</td> <td>BE Met</td> </tr> </tbody> </table> | Parameters (Units) | Acceptance Range of 90% Confidence Interval | 90% Confidence Interval | Result | C _{max} (ng/mL) | 80.00% - 125.00% | 91.96% - 109.13% | BE Met | AUC _{0-t} (hr*ng/mL) | 80.00% - 125.00% | 90.76% - 109.92% | BE Met |
| Parameters (Units) | Acceptance Range of 90% Confidence Interval | 90% Confidence Interval | Result | | | | | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 80.00% - 125.00% | 91.96% - 109.13% | BE Met | | | | | | | | | | |
| AUC _{0-t} (hr*ng/mL) | 80.00% - 125.00% | 90.76% - 109.92% | BE Met | | | | | | | | | | |
| <p>21. Results of safety</p> | <p>Sitting blood pressure and radial pulse rate were measured before dosing of investigational products (in the morning of the day of dosing) and at 1, 3, 6 and 13 hours after dosing in each period. Postdose sitting blood pressure and radial pulse rate were measured within ±45 minutes of the scheduled time. Clinical examination [vital signs (sitting blood pressure, oral body temperature, radial pulse rate and respiratory rate), physical examination and systemic examination] was done on admission day, before discharge in each period and at the end of the study Clinical examination was also done at any time during the conduct of study, when the subject reported for an adverse event. Subjects were questioned for well-being at the time of clinical examination, recording of sitting blood pressure and radial pulse rate, collection of the last in-house blood sample and at the ambulatory blood sample collection visits. A post-study safety assessment (Hematology and biochemical parameters - SGOT, SGPT, Bilirubin, Creatinine and Urea) were done at the end of the study. Six adverse events were observed within four subjects during the conduct of the study. The adverse events were neither life threatening nor serious.</p> | | | | | | | | | | | | |
| <p>22. Conclusion (assessment)</p> | <p>The Test Product (T) (Aprepitant Capsules 125mg of Rontis Hellas SA, Greece) when compared with the Reference Product (R) (Emend® 125 mg (each capsule contains 125 mg of aprepitant) of Merck Sharp & Dohme Ltd., UK) meets the bioequivalence criteria in terms of rate and extent of absorption after administration of single dose as set in the protocol.</p> | | | | | | | | | | | | |

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І. 

Applicant (Registration
Certificate holder)



(signature)

Keith Robert Ridgway

(surname, name, father's name)

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

5

Annex 30
to the Order of expert evaluation conduction
of registration materials on medicinal
products submitted to state
registration (re-registration), as well as
expert evaluation of materials on making
amendments to registration materials
during validity term of
Registration Certificate
(point 4 section IV)

REPORT
on clinical trial № 2

| | |
|--|--|
| 1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number) | Apro, 80 and 125 mg hard capsules |
| 2. Applicant | BIOSCIENCE LTD., United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland |
| 3. Manufacturer | Rontis Hellas Medical And Pharmaceutical Products S.A., Greece |
| 4. Conducted studies: | <u>yes</u> no if no, justify |
| 1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned | generic |
| 5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial | A randomized, open label, balanced, two treatment, two period, two sequence, single dose, crossover, bioequivalence study of Aprepitant Capsules 125mg of Rontis Hellas SA, Greece and EMEND® 125 mg hard capsules (each capsule contains 125 mg of aprepitant) of Merck Sharp & Dohme Ltd., UK in healthy adult human subjects under fed conditions 16-VIN-0395 |
| 6. Clinical trial phase | It is a comparative Bioequivalence study |
| 7. Period of clinical trial conduction | Period 01: from 04 Jul 2016 to 08 Jul 2016 Period 02: from 15 Jul 2016 to 19 Jul 2016 |
| 8. Countries where clinical trial has been conducted | India |

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

| | |
|--|---|
| 9. Number of enrolled population | planned: 61 actual: 53 |
| 10. Aim and secondary goals of clinical trial | To assess the bioequivalence of Aprepitant Capsules 125mg of Rontis Hellas SA, Greece and EMEND® 125 mg hard capsules (each capsule contains 125 mg of aprepitant) of Merck Sharp & Dohme Ltd., UK in healthy, adult, human subjects under fed conditions as well as to monitor the safety and tolerability of the drug in subjects. |
| 11. Design of clinical trial | The study was a randomized, single dose, two periods, two sequences cross-over pivotal bioequivalence study on 61 adult human subjects under fed conditions |
| 12. Main criteria for enrollment | Healthy, willing, volunteers aged between 18 and 45 years (both inclusive) body mass index between 18.50 and 30.00 kg/m ² (inclusive) and a body mass (weight) not less than 45 kg |
| 13. Investigated medicinal product, method of administration, strength | Aprepitant Capsules 125mg, capsule One capsule was administered orally at the scheduled dosing time exactly 30 minutes after the start of the high-fat high-calorie breakfast with 240mL of water at ambient temperature to subjects in a sitting posture. A mouth check was performed to confirm study drug ingestion using a torch and disposable spatula. |
| 14. Reference product, dose, method of administration, strength | EMEND® 125 mg hard capsules One capsule was administered orally at the scheduled dosing time exactly 30 minutes after the start of the high-fat high-calorie breakfast with 240mL of water at ambient temperature to subjects in a sitting posture. A mouth check was performed to confirm study drug ingestion using a torch and disposable spatula. |
| 15. Concurrent therapy | Not applicable |
| 16. Criteria for efficiency assessment | Assessment of bioequivalence of the products under fed conditions was based on the 90% confidence intervals for the ratios of geometric least squares means (T/R), obtained from the analysis of lntransformed parameters C _{max} and AUC _{0-t} , with respect to Aprepitant. The acceptance range for bioequivalence is 80.00-125.00% for the 90% confidence intervals of the geometric least squares means ratio (T/R) for the primary pharmacokinetic parameters C _{max} and AUC _{0-t} (Where T = Test Product; R = Reference Product).. |
| 17. Criteria for safety assessment | Safety: Laboratory data /Vital signs / Adverse events |
| 18. Statistical methods | ANOVA |

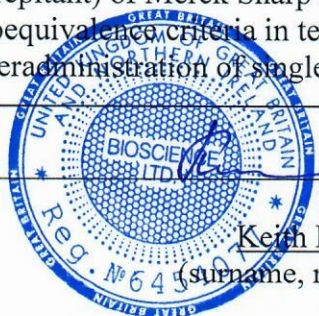
КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



| | <p>Statistical Analysis of pharmacokinetic parameters of test and reference formulations using SAS®, version 9.2 was performed to assess bioequivalence.</p> | | | | | | | | | | | | |
|--|--|-------------------------|---|-------------------------|---------|--------------------------|------------------|-----------------|--------|-------------------------------|------------------|-----------------|--------|
| <p>19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)</p> | <p>Healthy, willing, volunteers aged between 18 and 45 years (both inclusive) body mass index between 18.50 and 30.00 kg/m² (inclusive) and a body mass (weight) not less than 45 kg</p> | | | | | | | | | | | | |
| <p>20. Results of efficiency</p> | <p>The Test Product (T) (Aprepitant Capsules 125mg of Rontis Hellas SA, Greece) when compared with the Reference Product (R) (EMEND® 125 mg hard capsules (each capsule contains 125 mg of aprepitant) of Merck Sharp & Dohme Ltd., UK) meets the bioequivalence criteria in terms of rate and extent of absorption after administration of single dose as set in the protocol.</p> <table border="1" data-bbox="678 683 1465 929"> <thead> <tr> <th>PK Parameters (Units)</th> <th>Acceptance range of 90% Confidence Interval</th> <th>90% Confidence Interval</th> <th>Results</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>80.00% - 125.00%</td> <td>94.81% -108.79%</td> <td>BE MET</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (hr*ng/mL)</td> <td>80.00% - 125.00%</td> <td>97.03% -105.77%</td> <td>BE MET</td> </tr> </tbody> </table> | PK Parameters (Units) | Acceptance range of 90% Confidence Interval | 90% Confidence Interval | Results | C _{max} (ng/mL) | 80.00% - 125.00% | 94.81% -108.79% | BE MET | AUC _{0-t} (hr*ng/mL) | 80.00% - 125.00% | 97.03% -105.77% | BE MET |
| PK Parameters (Units) | Acceptance range of 90% Confidence Interval | 90% Confidence Interval | Results | | | | | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 80.00% - 125.00% | 94.81% -108.79% | BE MET | | | | | | | | | | |
| AUC _{0-t} (hr*ng/mL) | 80.00% - 125.00% | 97.03% -105.77% | BE MET | | | | | | | | | | |
| <p>21. Results of safety</p> | <p>Sitting blood pressure and radial pulse rate were measured before dosing of investigational products (in the morning of the day of dosing) and at 01.00, 03.00, 06.00 and 13.00 hours after dosing in each period.</p> <p>Post-dose sitting blood pressure and radial pulse rate were measured within ±45 minutes of the scheduled time.</p> <p>Clinical examination [vital signs (sitting blood pressure, oral body temperature, radial pulse rate and respiratory rate), physical examination and systemic examination] were done on admission day, before discharge in each period and at the end of the study. Subjects were questioned for well-being at the time of clinical examination, recording of sitting blood pressure and radial pulse rate, collection of the last in-house blood sample and at the ambulatory blood sample collection visits.</p> <p>A post-study safety assessment (Hematology and biochemical parameters - SGOT, SGPT, Bilirubin, Creatinine and Urea) were done at the end of the study. No serious or clinically significant adverse event occurred during the conduct of the study</p> | | | | | | | | | | | | |
| <p>22. Conclusion (assessment)</p> | <p>The Test Product (T) (Aprepitant Capsules 125mg of Rontis Hellas SA, Greece) when compared with the Reference Product (R) (EMEND® 125 mg hard capsules (each capsule contains 125 mg of aprepitant) of Merck Sharp & Dohme Ltd., UK) meets the bioequivalence criteria in terms of rate and extent of absorption after administration of single dose as set in the protocol.</p> | | | | | | | | | | | | |

Applicant (Registration Certificate holder)



(signature)
 Keith Robert Ridgway
 (surname, name, father's name)

КОПІЯ ВІРНА
 Положаєнко І.І.

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

| | |
|---|---|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | Апро, капсули тверді, по 80 мг та 125 мг |
| 2. Заявник | БІОСАЙНС ЛТД., Сполучене Королівство Великобританії і Північної Ірландії (BIOSCIENCE LTD., United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland) |
| 3. Виробник | Ронтіс Хеллас Медікал Енд Фармасьютікалс Продактс С.А., Греція (Rontis Hellas Medical And Pharmaceutical Products S.A., Greece) |
| 4. Проведені дослідження: | <u>так</u> 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 | Рандомізоване, відкрите, збалансоване, з двома методами лікування, двома періодами, двома послідовностями, однодозове, перехресне дослідження біоеквівалентності ЛЗ Апрепітант Капсули 125 мг виробництва Ронтіс Хеллас С.А., Греція та твердих капсул ЕМЕНД® 125 мг (кожна капсула містить 125 мг апрепітанту) виробництва Мерк Шарп Енд Доум Лтд., Велика Британія (Merck Sharp & Dohme Ltd., UK), за участю здорових дорослих добровольців в умовах прийому натщесерце 15-VIN-874 |

Доложеско Грине Д

| | |
|---|--|
| 6. Фаза клінічного випробування | Це порівняльне дослідження біоеквівалентності |
| 7. Період проведення клінічного випробування | Період 01: з 26 квітня 2016 року по 30 квітня 2016 року Період 02: з 05 травня 2016 року по 09 травня 2016 року |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Індія |
| 9. Кількість досліджуваних | заплановано: 40 фактично: 36 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Метою дослідження було оцінювання того, чи є Апрепітант Капсули 125 мг виробництва Ронтіс Хеллас С.А., Греція, та референтний препарат ЕМЕНД® 125 мг у твердих капсулах (кожна капсула містить 125 мг апрепітанту) біоеквівалентними в умовах голодування. Оцінка ґрунтувалася на рівнях препарату Апрепітант в плазмі крові. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Дослідження було рандомізованим, однодозовим, з двома періодами, з двома послідовностями, перехресним, основним дослідженням біоеквівалентності за участю 40 дорослих добровольців в умовах голодування. |
| 12. Основні критерії включення | Здорові добровольці, що виявили бажання участі віком від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла від 18,50 до 30,00 кг/м ² (включно) та масою тіла (вагою) не менше 45 кг. |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Апрепітант Капсули 125 мг, капсули Одна капсула приймається перорально в усталений час за планом дозування з 240 мл води кімнатної температури суб'єктами у сидячому положенні. Для підтвердження прийому досліджуваного препарату в ротовій порожнині проводиться перевірка за допомогою ліхтарика та одноразового шпателя. |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | ЕМЕНД® 125 мг, тверді капсули Одна капсула приймається перорально в усталений час за планом дозування з 240 мл води кімнатної температури суб'єктами у сидячому положенні. Для підтвердження прийому досліджуваного препарату в ротовій порожнині проводиться перевірка за допомогою ліхтарика та одноразового шпателя. |

Александр Смирнов

| 15. Супутня терапія | Не застосовується | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-----------------------|---|-----------|---|-----------------------|-----------|--------------------------|------------------|------------------|---|-------------------------------|------------------|------------------|-------------------------|
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p>Використовуючи розрахункові часові профілі концентрації Апрепітанту, були розраховані наступні змінні: Первинні змінні: C_{max} та AUC_{0-t}</p> <p>Вторинні змінні: AUC_{0-∞}, T_{max}, t_{1/2}, K_{el}, AUC_%Extrap_obs</p> <p>Показники C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-∞} Апрепітанту були ln-трансформовані та піддані Непараметричному однофакторному дисперсійному аналізу (ANOVA), що дозволило розрахувати середні значення найменших квадратів для досліджуваного та референтного препаратів, внутрішньосуб'єктну варіабельність та силу дії, а також оцінити різницю між досліджуваним та референтним препаратами. Для фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-∞} препарату Апрепітант розраховували середні геометричні значення за методом найменших квадратів для досліджуваного та референтного препаратів, їх співвідношення (T/R) з відповідними 90% довірчими інтервалами та двома односторонніми тестами для меж 90% довірчих інтервалів.</p> | | | | | | | | | | | | | | |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Безпека: Лабораторні дані / Життєві показники / Побічні реакції | | | | | | | | | | | | | | |
| 18. Статистичні методи | ANOVA Для оцінки біоеквівалентності було проведено статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів досліджуваного та референтного препаратів за допомогою програми «SAS®», версія 9.2. | | | | | | | | | | | | | | |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Здорові добровольці, що виявили бажання участі віком від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла від 18,50 до 30,00 кг/м ² (включно) та масою тіла (вагою) не менше 45 кг. | | | | | | | | | | | | | | |
| 20. Результати ефективності | <p>Фармакокінетичні результати: досліджуваний продукт (Т) (апрепітант капсули 125 мг Rontis Hellas SA, Греція) у порівнянні з еталонним продуктом (R) (Emend® 125 мг (кожна капсула містить 125 мг апрепітанту) Merck Sharp & Dohme Ltd., Великобританія) відповідає критеріям біоеквівалентності щодо швидкості та ступеня абсорбції після прийому одно разової дози, як зазначено в протоколі.</p> <table border="1" data-bbox="513 1662 1481 2033"> <thead> <tr> <th data-bbox="513 1662 790 1825">Параметри</th> <th data-bbox="790 1662 997 1825">Діапазон прийнятності 90% довірчого інтервалу</th> <th data-bbox="997 1662 1212 1825">90% довірчий інтервал</th> <th data-bbox="1212 1662 1481 1825">Результат</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="513 1825 790 1953">C_{max}(ng/mL)</td> <td data-bbox="790 1825 997 1953">80.00% - 125.00%</td> <td data-bbox="997 1825 1212 1953">91.96% - 109.13%</td> <td data-bbox="1212 1825 1481 1953">відповідає критеріям біоеквівалентності</td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1953 790 2033">AUC_{0-t} (hr*ng/mL)</td> <td data-bbox="790 1953 997 2033">80.00% - 125.00%</td> <td data-bbox="997 1953 1212 2033">90.76% - 109.92%</td> <td data-bbox="1212 1953 1481 2033">відповідає критеріям БЕ</td> </tr> </tbody> </table> | | | Параметри | Діапазон прийнятності 90% довірчого інтервалу | 90% довірчий інтервал | Результат | C _{max} (ng/mL) | 80.00% - 125.00% | 91.96% - 109.13% | відповідає критеріям біоеквівалентності | AUC _{0-t} (hr*ng/mL) | 80.00% - 125.00% | 90.76% - 109.92% | відповідає критеріям БЕ |
| Параметри | Діапазон прийнятності 90% довірчого інтервалу | 90% довірчий інтервал | Результат | | | | | | | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 80.00% - 125.00% | 91.96% - 109.13% | відповідає критеріям біоеквівалентності | | | | | | | | | | | | |
| AUC _{0-t} (hr*ng/mL) | 80.00% - 125.00% | 90.76% - 109.92% | відповідає критеріям БЕ | | | | | | | | | | | | |

Головний лікар Фрэнк Д

| | |
|----------------------------------|--|
| <p>21. Результати безпеки</p> | <p>Артеріальний тиск у положенні сидячи та частоту радіального пульсу вимірювали до прийому досліджуваних препаратів (вранці в день прийому) та через 1, 3, 6 і 13 годин після прийому в кожному періоді. Вимірювання артеріального тиску сидячи після прийому та частоти радіального пульсу протягом ± 45 хвилин від запланованого часу.</p> <p>Клінічне обстеження [життєво важливі показники (артеріальний тиск сидячи, температура ротової порожнини, радіальна частота пульсу і частота дихання), фізичне обстеження і системне обстеження] проводилося в день надходження, перед випискою в кожному періоді і в кінці дослідження. Клінічне обстеження також проводилося в будь-який час під час проведення дослідження, коли суб'єкт повідомляв про побічні реакції.</p> <p>Суб'єктів опитували про самопочуття під час клінічного огляду, реєстрували артеріальний тиск сидячи та частоту радіального пульсу, проводили забір останнього зразка крові за стаціонарних умов та під час амбулаторних візитів для забору зразків крові.</p> <p>В кінці дослідження була проведена оцінка безпеки (Гематологічні та біохімічні показники - SGOT, SGPT, білірубін, креатинін та сечовина).</p> <p>Шість побічних реакцій спостерігалися у чотирьох суб'єктів під час проведення дослідження. Побічні реакції не були ні загрозливими для життя, ні серйозними.</p> |
| <p>22. Висновок (заключення)</p> | <p>Досліджуваний препарат (Т) (Апрепітант Капсули 125 мг виробництва Ронтіс Хеллас С.А., Греція) у порівнянні з референтним препаратом (R) (Еменд® 125 мг (кожна капсула містить 125 мг апрепітанту) виробництва Мерк Шарп Енд Доум Лтд., Велика Британія) відповідає критеріям біоеквівалентності за швидкістю та ступенем абсорбції після прийому одноразової дози, як зазначено в протоколі.</p> |

Заявник (Власник
Реєстраційного
Посвідчення)

(підпис)
Кейт Роберт Рідгвей
(П. І. Б.)



Юлія Мелік *Зреша Д*

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 № 2

| | |
|---|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | Апро, капсули тверді, по 80 мг та 125 мг |
| 2. Заявник | БІОСАЙНС ЛТД., Сполучене Королівство Великобританії і Північної Ірландії (BIOSCIENCE LTD., United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland) |
| 3. Виробник | Ронтіс Хеллас Медікал Енд Фармасьютікалс Продактс С.А., Греція (Rontis Hellas Medical And Pharmaceutical Products S.A., Greece) |
| 4. Проведені дослідження: | <u>так</u> 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 | Рандомізоване, відкрите, збалансоване, з двома методами лікування, двома періодами, двома послідовностями, однодозове, перехресне дослідження біоеквівалентності ЛЗ Апрепітант Капсули 125 мг виробництва Ронтіс Хеллас С.А., Греція та твердих капсул ЕМЕНД® 125 мг (кожна капсула містить 125 мг апрепітанту) виробництва Мерк Шарп Енд Доум Лтд., Велика Британія (Merck Sharp & Dohme Ltd., UK), за участю здорових дорослих добровольців в умовах споживання їжі 16-VIN-0395 |

Боголюбська Зреша І

| | |
|---|--|
| 6. Фаза клінічного випробування | Це порівняльне дослідження біоеквівалентності |
| 7. Період проведення клінічного випробування | Період 01: з 04 липня 2016 року по 08 липня 2016 року Період 02: з 15 липня 2016 року по 19 липня 2016 року |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Індія |
| 9. Кількість досліджуваних | заплановано: 61 фактично: 53 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Метою дослідження було оцінювання того, чи є Апрепітант Капсули 125 мг виробництва Ронтіс Хеллас С.А., Греція, та препарат ЕМЕНД® 125 мг у твердих капсулах (кожна капсула містить 125 мг апрепітанту) виробництва Мерк Шарп Енд Доум Лтд., Велика Британія (Merck Sharp & Dohme Ltd., UK) біоеквівалентними у здорових, дорослих людей в умовах споживання їжі, а також для моніторингу безпеки та переносимості препарату у суб'єктів. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Дослідження було рандомізованим, однодозовим, з двома періодами, з двома послідовностями, перехресним, основним дослідженням біоеквівалентності за участю 61 дорослих добровольців в умовах споживання їжі. |
| 12. Основні критерії включення | Здорові добровольці, що виявили бажання участі віком від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла від 18,50 до 30,00 кг/м ² (включно) та масою тіла (вагою) не менше 45 кг. |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Апрепітант Капсули 125 мг, капсули Одна капсула приймається перорально в усталений час за планом дозування рівно через 30 хвилин після початку прийому висококалорійного сніданку з високим вмістом жирів, запиваючи 240 мл води кімнатної температури, у сидячому положенні. Для підтвердження прийому досліджуваного препарату в ротовій порожнині проводилася перевірка за допомогою ліхтарика та одноразового шпателя. |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | ЕМЕНД® 125 мг, тверді капсули Одна капсула приймається перорально в усталений час за планом дозування рівно через 30 хвилин після початку прийому висококалорійного сніданку з високим вмістом жирів, запиваючи 240 мл води кімнатної температури, у сидячому положенні. Для |

Договір між Фрема І

| | | | | |
|---|--|---|-----------------------|---|
| | підтвердження прийому досліджуваного препарату в ротовій порожнині проводилася перевірка за допомогою ліхтарика та одноразового шпателя. | | | |
| 15. Супутня терапія | Не застосовується | | | |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Оцінка біоеквівалентності продуктів в умовах споживання їжі ґрунтується на 90% довірчих інтервалах для співвідношення середніх геометричних величин (T/R), отриманих на основі аналізу ln-трансформованих параметрів C _{max} та AUC _{0-t} для препарату Апрепітант. Прийнятний діапазон для біоеквівалентності становить 80,00-125,00% для 90% довірчих інтервалів відношення середніх геометричних значень найменших квадратів (T/R) для первинних фармакокінетичних параметрів C _{max} та AUC _{0-t} (де Т - досліджуваний препарат; R - референтний препарат). | | | |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Безпека: Лабораторні дані / Життєві показники / Побічні реакції | | | |
| 18. Статистичні методи | ANOVA Для оцінки біоеквівалентності було проведено статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів досліджуваного та референтного препаратів за допомогою програми «SAS®», версія 9.2. | | | |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Здорові добровольці, що виявили бажання участі віком від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла від 18,50 до 30,00 кг/м ² (включно) та масою тіла (вагою) не менше 45 кг. | | | |
| 20. Результати ефективності | Фармакокінетичні результати: досліджуваний продукт (Т) (апрепітант капсули 125 мг Rontis Hellas SA, Греція) у порівнянні з еталонним продуктом (R) (Emend® 125 мг (кожна капсула містить 125 мг апрепітанту) Merck Sharp & Dohme Ltd., Великобританія) відповідає критеріям біоеквівалентності щодо швидкості та ступеня абсорбції після прийому одно разової дози, як зазначено в протоколі. | | | |
| | Параметри | Діапазон прийнятності 90% довірчого інтервалу | 90% довірчий інтервал | Результат |
| | C _{max} (ng/mL) | 80.00% - 125.00% | 94.81% - 108.79% | відповідає критеріям біоеквівалентності |
| | AUC _{0-t} (hr*ng/mL) | 80.00% - 125.00% | 97.03% - 105.77% | відповідає критеріям БЕ |

Stavros Katsifelis

| | |
|----------------------------------|--|
| <p>21. Результати безпеки</p> | <p>Артеріальний тиск у положенні сидячи та частоту радіального пульсу вимірювали до прийому досліджуваних препаратів (вранці в день прийому) та о 01.00, 03.00, 06.00 і 13.00 годині після прийому в кожен період.</p> <p>Вимірювання артеріального тиску після прийому сидячи та частоти радіального пульсу протягом ± 45 хвилин від запланованого часу.</p> <p>Клінічне обстеження [життєво важливі показники (артеріальний тиск сидячи, температура ротової порожнини, радіальна частота пульсу і частота дихання), фізичне обстеження і системне обстеження] проводилося в день надходження, перед випискою в кожному періоді і в кінці дослідження.</p> <p>Суб'єктів опитували про самопочуття під час клінічного огляду, реєстрували артеріальний тиск сидячи та частоту радіального пульсу, проводили забір останнього зразка крові за стаціонарних умов та під час амбулаторних візитів для забору зразків крові.</p> <p>В кінці дослідження була проведена оцінка безпеки (Гематологічні та біохімічні показники - SGOT, SGPT, білірубін, креатинін та сечовина).</p> <p>Під час проведення дослідження не виникло жодної серйозної або клінічно значущої побічної реакції</p> |
| <p>22. Висновок (заключення)</p> | <p>Досліджуваний препарат (Т) (Апрепітант Капсули 125 мг виробництва Ронтіс Хеллас С.А., Греція) у порівнянні з референтним препаратом (R) (Еменд® 125 мг, тверді капсули (кожна капсула містить 125 мг апрепітанту) виробництва Мерк Шарп Енд Доум Лтд., Велика Британія) відповідає критеріям біоеквівалентності за швидкістю та ступенем абсорбції після прийому одноразової дози, як зазначено в протоколі.</p> |

Заявник (Власник
Реєстраційного
Посвідчення)

(підпис)
Кейт Роберт Рідгвей
(П. І. Б.)



Голомовецька Зреша Д