

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. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	Letrozole Accord Tablets 2.5 mg
2. Applicant	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., Poland
3. Manufacturer	Intas Pharmaceuticals Ltd. Plot No. 457, 458, Village – Matoda, Bavla Road, Tal. Sanand, Dist. Ahmedabad – 382 210, Gujarat, INDIA
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic.
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	Open-label, balanced, randomised, two-treatment, two-period, two-sequence, single dose, crossover, comparative oral bioavailability study of two formulations of Letrozole 2.5 mg Tablets in healthy, adult, human male subjects under fasting conditions. Protocol No.: 045-06
6. Clinical trial phase	Phase I (Bioequivalence study)
7. Period of clinical trial conduction	22 June 2006 to 04 August 2006
8. Countries where	India

КОПІЯ ВІРНА



clinical trial has been conducted	
9. Number of enrolled population	Planned: 30 Actual: 32 (including two additional subjects)
10. Aim and secondary goals of clinical trial	Efficacy To compare the bioavailability and characterise the pharmacokinetic profile of the sponsor's formulation with respect to that of the reference formulation (Femara [®] 2.5 mg tablets) in healthy, adult, human male subjects under fasting conditions and to assess the bioequivalence. Safety To monitor the safety of the subjects.
11. Design of clinical trial	An open-label, balanced, randomised, two-treatment, two-period, two-sequence, crossover, single dose, comparative, oral bioavailability study in healthy, adult, human male subjects under fasting conditions
12. Main criteria for enrollment	Healthy, willing male volunteers, aged between 18 and 55 years (both inclusive), having a Body Mass Index (BMI) between 18.5 kg / m ² and 24.9 kg / m ² (both inclusive), having no significant diseases or clinically significant abnormal laboratory values during screening, medical history, physical examination, chest X-ray (postero-anterior view), 12-lead ECG recordings or laboratory evaluations, able to communicate effectively with the study personnel and able to give written consent for participation in the trial were enrolled in the study. Subjects who satisfied all the inclusion and exclusion criteria were enrolled in the trial.
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	Investigated medicinal product: Letrozole tablets 2.5 mg Strength: 2.5 mg Method of administration: One tablet was administered orally to each subject except for the discontinued subjects (Subject Nos. 21, 22 and 26) with 240 ± 2 mL water, while in sitting posture, after an overnight fast of at least 10 hours. This procedure was followed by a mouth check. The subjects were not to be allowed to lie down for the first three hours after dosing.
14. Reference product, dose, method of administration, strength	Reference product: Femara [®] 2.5 mg tablets (Letrozole 2.5 mg tablets) Dose and strength: 2.5 mg Method of administration: One tablet was administered orally to each subject except for the discontinued subjects (Subject Nos. 03, 11, 15, 21, 22 and 26) with 240 ± 2 mL water, while in sitting posture, after an overnight fast of at least 10 hours. This procedure was followed by a mouth check. The subjects were not to be allowed to lie down for the first three hours after dosing.
15. Concurrent therapy	Not applicable

КОПІЯ ВІРНА



16. Criteria for efficiency assessment	<p>The criteria for evaluation were based on the pharmacokinetic parameters, C_{max}, AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$, of the letrozole data. The two one-sided 90% parametric confidence intervals were constructed for the un-transformed and ln-transformed pharmacokinetic parameters, C_{max}, AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$, of the letrozole data.</p> <p>Bioequivalence of Test Product-B vs. Reference Product-A was concluded if the 90% confidence interval fell within the acceptance range as defined below for ln-transformed pharmacokinetic parameters, C_{max}, AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$, for letrozole.</p> <table border="1" data-bbox="671 555 1361 757"> <thead> <tr> <th>Parameters</th> <th>Range of ln-transformed 90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}, AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$</td> <td>80-125%</td> </tr> </tbody> </table>	Parameters	Range of ln-transformed 90% CI	C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$	80-125%							
Parameters	Range of ln-transformed 90% CI											
C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$	80-125%											
17. Criteria for safety assessment	<p>Safety was assessed from the screening period to the end of the study. It was assessed through clinical examinations, vital signs assessment including checking for Electrocardiogram (ECG), chest X-ray, Clinical laboratory parameters (e.g. biochemistry, electrolytes, hematology, immunology and urine analysis) and well-being.</p>											
18. Statistical methods	<p>All statistical analyses were performed for letrozole using PROC MIXED of SAS[®] Release 9.1.3 (SAS Institute Inc., USA).</p> <p>ANOVA, Two One-Sided tests for Bioequivalence, Power and Ratio Analysis for un-transformed and ln-transformed pharmacokinetic parameters, C_{max}, AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$, were computed for letrozole.</p>											
19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gender: Male; ▪ Age: Between 18 to 39 years of age (both inclusive); ▪ Race: Indian ▪ The mean \pm SD of age, weight, height and BMI of 30 subjects (Subject Nos. 01-27, C-28 and 29-30), who were dosed in the study is as below: <table border="1" data-bbox="571 1456 1452 1821"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter (Units)</th> <th>Mean \pm SD</th> </tr> <tr> <th>n=30 (Dosed Subjects)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (years)</td> <td>24.6 \pm 5.26</td> </tr> <tr> <td>Weight (kg)</td> <td>59.56 \pm 7.895</td> </tr> <tr> <td>Height (cm)</td> <td>166.87 \pm 7.397</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg / m²)</td> <td>21.373 \pm 2.2555</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter (Units)	Mean \pm SD	n=30 (Dosed Subjects)	Age (years)	24.6 \pm 5.26	Weight (kg)	59.56 \pm 7.895	Height (cm)	166.87 \pm 7.397	BMI (kg / m ²)	21.373 \pm 2.2555
Parameter (Units)	Mean \pm SD											
	n=30 (Dosed Subjects)											
Age (years)	24.6 \pm 5.26											
Weight (kg)	59.56 \pm 7.895											
Height (cm)	166.87 \pm 7.397											
BMI (kg / m ²)	21.373 \pm 2.2555											
20. Results of efficiency	<p>The pharmacokinetic parameters were derived individually for each analysed subject from the concentration vs. time profiles of letrozole in plasma. Data set for the estimation of pharmacokinetic parameters was to be prepared using WinNonlin Professional Software (Version 5.0.1). Actual timepoints were used for the estimation of pharmacokinetic</p>											

КОPIЯ ВІРНА



parameters for samples, which were collected beyond 02 minutes of the scheduled time.

The mean pharmacokinetic parameters of letrozole for Reference Product-A and Test Product-B of twenty-three subjects are summarised in the following tables.

Descriptive Statistics of Formulation Means for Letrozole (n=23)

Parameters (Units)	Mean ± SD (Un-transformed data)	
	Reference Product-A	Test Product-B
*T _{max} (h)	2.500	2.000
C _{max} (ng/mL)	35.084 ± 7.4431	38.092 ± 5.7102
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	1850.993 ± 753.8270	1889.448 ± 796.0305
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	1962.981 ± 856.7941**	2008.286 ± 884.6797
λ _z (1/h)	0.0181 ± 0.00701**	0.0179 ± 0.00656
t _{1/2} (h)	44.701 ± 18.5194**	44.059 ± 15.9612
AUC_% Extrapol_obs (%)	4.753 ± 3.3481**	5.174 ± 3.7410

* Median values reported for T_{max}.

** n = 22

Note: Descriptive statistics for the pharmacokinetic parameters like AUC_{0-inf}, λ_z, t_{1/2} and AUC_Extrap_obs was computed and analyzed for those subjects whose extrapolation area for AUCs was < 20%.

Geometric Least Squares Mean, Ratios and 90% Confidence Interval for Letrozole (n=23)

Parameters (Units)	Geometric Least Squares Mean			90% Confidence Interval (Parametric)
	Reference Product-A	Test Product-B	Ratio (B / A)%	
C _{max} (ng / mL)	34.323	37.697	109.8%	102.35-117.85%
AUC _{0-t} (ng.h / mL)	1727.292	1747.323	101.2%	97.31-105.16%

КОПІЯ ВІРНА

AUC _{0-∞} (ng.h / mL)	1850.655**	1843.805	99.6%	96.32-103.05%
--------------------------------	------------	----------	-------	---------------

Note: ** n = 22

Pharmacokinetic Parameters of Letrozole (n = 23)

C_{max}

The mean C_{max} values of letrozole are:

Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
C _{max} (ng / mL) Un-transformed	35.084 ± 7.4431	38.092 ± 5.7102

FORMULATION effects were found to be statistically significant on un-transformed and ln-transformed scales with p =0.0423 and 0.0326 respectively.

SEQUENCE and PERIOD effects were found to be statistically insignificant on un-transformed and ln-transformed scales.

The significant formulation effect observed on un-transformed and ln-transformed could be attributed to low intra-subject variability i.e. 12.7%, 14.0% and (B/A) ratio of 108.5%, 109.8%.

PK-Parameter	Reference Product-A	Test Product-B
C _{max} (Un-transformed)	35.084 ± 7.4431	38.092 ± 5.7102
LnC _{max} (Ln-transformed)	3.534 ± 0.2266	3.629 ± 0.1490

This minimal increase of 8.57% on un-transformed scale and 2.69% on ln-transformed scale would not be clinically significant and thus would not have any significant impact on the final conclusion of the study results.

The ratio of geometric least squares mean, 90% confidence interval and intra-subject CV (%) for ln-transformed C_{max} are as follows:

C _{max}	Test Product-B vs. Reference Product-A
Ratio of Geometric Least Squares Mean	109.8%
90% Confidence Interval	102.35-117.85%
Intra-Subject CV (%)	14.0%

AUC_{0-t}

The mean AUC_{0-t} values of letrozole are:

КОPIЯ ВІРНА

Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
AUC _{0-t} (ng.h / mL) Un-transformed	1850.993 ± 753.8270	1889.448 ± 796.0305

FORMULATION, SEQUENCE and PERIOD effects were found to be statistically insignificant on un-transformed and ln-transformed scales.

The ratio of geometric least squares mean, 90% confidence interval and intra-subject CV (%) for ln-transformed AUC_{0-t} are as follows:

AUC _{0-t}	Test Product-B vs. Reference Product-A
Ratio of Geometric Least Squares Mean	101.2%
90% Confidence Interval	97.31-105.16%
Intra-Subject CV (%)	7.6%

AUC_{0-∞}

The mean AUC_{0-∞} values of letrozole are:

Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
AUC _{0-∞} (ng.h / mL) Un-transformed	1962.981 ± 856.7941**	2008.286 ± 884.6797

Note: ** n = 22

FORMULATION, SEQUENCE and PERIOD effects were found to be statistically insignificant on un-transformed and ln-transformed scales.

The ratio of geometric least squares mean, 90% confidence interval and intra-subject CV (%) for ln-transformed AUC_{0-∞} are as follows:

AUC _{0-∞}	Test Product-B vs. Reference Product-A
Ratio of Geometric Least Squares Mean	99.6%
90% Confidence Interval	96.32-103.05%
Intra-Subject CV (%)	6.5%

Elimination Rate Constant (λ_z):

The mean elimination rate constants (λ_z) of Test Product-B and Reference Product-A for letrozole is as follows:

КОПІЯ ВІРНА

Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
λ_z (1 / h)	0.0181 ± 0.00701**	0.0179 ± 0.00656

Note: ** n = 22

Terminal half-life ($t_{1/2}$):

The mean terminal half-life of Test Product-B and Reference Product-letrozole is as follows:

Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
$t_{1/2}$ (h)	44.701 ± 18.5194**	44.059 ± 15.9612

Note: ** n = 22

AUC_%Extrap_obs:

The mean AUC_%Extrap_obs area of Test Product-B and Reference A for letrozole is as follows:

Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
AUC_%Extrap_obs (%)	4.753 ± 3.3481**	5.174 ± 3.7410

Note: ** n = 22

T_{max}

The median T_{max} of Test Product-B and Reference Product-A for letrozole is as follows:

Parameter (Unit)	Reference Product-A	Test Product-B
* T_{max} (h)	2.500	2.000

*Note: Median Value

Power

The power of test for un-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} , AUC_{0-t} , and $AUC_{0-\infty}$ were found to be 99.9%, 100.0% and 100.0%, respectively while for ln-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} , AUC_{0-t} , and $AUC_{0-\infty}$, it was found to be 99.9%, 100.0%, and 100.0%, respectively.

21. Results of safety

No serious adverse events were observed during the conduct of the study. However, one significant adverse event occurred during the conduct of the trial.

22. Conclusion

No serious adverse events occurred during the course of the study.

КОPIЯ ВІРНА

(assesment)	Efficacy Conclusion The Test Product-B (Letrozole tablets 2.5 mg-Intas Pharmaceuticals limited, Matoda-382 210, Dist. Ahmedabad, India.) when compared with the Reference Product-A (Femara [®] 2.5 mg tablets-Novartis Pharma, GmbH, Nurenberg, Germany.) meets the bioequivalence criteria with respect to the rate and extent of absorption as set in the protocol.
-------------	---

Applicant
(Registration
Certificate holder)

P. M. Patel

(signature)

Patel Piyush

(surname, name, father's name)

КОПІЯ ВІРНА

[Handwritten signature]

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):	Letrozole Accord Tablets 2.5 mg
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic.
2) conducted studies	yes no if no, justify
2. Pharmacology:	No The product meets the detenitin 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.
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	Yes, Refer MV-133-06 (Main and Addendum-I) in Appendix No. 16.4.2 of the final report.
2) absorption	NA

КОПІЯ ВІРНА



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
6) local tolerability	NA

КОПІЯ ВІРНА



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	The product we are applying for the grant of marketing authorization is the generic equivalent to Femara [®] Tablets 2.5 mg manufactured by Novartis Pharma GmbH, Germany, having the same qualitative and quantitative composition in terms of active substance(s) as the comparator product.

Applicant (Registration
Certificate holder)

P. M. Patel

(signature)

Patel Piyush

(surname, name, father's name)

КОПІЯ ВІРНА

[Handwritten signature]

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):	Летрозол Аккорд таблетки по 2,5 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	Ні Препарат відповідає визначенню генеричних лікарських засобів відповідно до статті 10.1 (а) (iii) Директиви 2001/83/ЕС із змінами та доповненнями, оскільки він має такий самий якісний та кількісний склад діючої речовини та таку саму лікарську форму, що і референтний препарат, доклінічні дослідження не проводилися.
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	Так, Посилання на MV-133-06 (Основний звіт та Додаток-I) у Додатку № 16.4.2 остаточного звіту
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
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується
6) 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	Препарат, стосовно якого ми подаємо заявку на отримання реєстраційного посвідчення, є генеричним еквівалентом препарату Фемара® таблетки по 2,5 мг виробництва Новартіс Фарма ГмбХ (Novartis Pharma GmbH), Німеччина, що має такий самий якісний та кількісний склад діючої(діючих) речовини(речовин), що і порівняльний препарат.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

/підпис/
(підпис)
Пател Піюш

(П. І. Б.)

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Аруш
Арутюнівною



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)	Летрозол Аккорд таблетки по 2,5 мг
2. Заявник	Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о., Польща
3. Виробник	Інтас Фармасьютікалз Лтд. Ділянки № 457, 458, Село – Матода, Бавла Роуд, Тал. Сананд, Район Ахмедабад – 382210, Гуджарат, ІНДІЯ
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне порівняльне дослідження біодоступності двох композицій Летрозолу таблеток по 2,5 мг із застосуванням пероральної одноразової дози з двома схемами лікування, двома послідовностями, двома періодами у здорових дорослих суб'єктів чоловічої статі за умов прийому натщесерце Протокол №: 045-06
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (Дослідження біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	з 22 червня по 04 серпня 2006 р.
8. Країни, де проводилося	Індія

клінічне випробування	
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 30 Фактична: 32 (включаючи 2 додаткових суб'єктів)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Ефективність Порівняти біодоступність та охарактеризувати фармакокінетичний профіль композиції спонсора у порівнянні профілем з референтної композиції (Фемара® таблетки по 2,5 мг) у здорових дорослих суб'єктів чоловічої статі за умов прийому натщесерце, та оцінити біоеквівалентність. Безпека Контролювати безпеку досліджуваних суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне порівняльне дослідження біодоступності із застосуванням пероральної одноразової дози з двома схемами лікування, двома послідовностями, двома періодами у здорових дорослих суб'єктів чоловічої статі за умов прийому натщесерце.
12. Основні критерії включення	До дослідження були включені здорові добровольці чоловічої статі віком від 18 до 55 років (обидва включно), які мають індекс маси тіла (ІМТ) в межах 18,5 – 24,9 кг/м ² (обидва включно), в яких не було виявлено жодного істотного захворювання чи клінічно значущих аномальних лабораторних показників в анамнезі, під час проведення скринінгу, клінічного обстеження, рентгенографії грудної клітки (вигляд здаду-спереду), ЕКГ в 12 відведеннях або лабораторних оцінювань та які були спроможні ефективно контактувати з персоналом та дали свою письмову інформовану згоду на участь у випробуванні. До дослідження були залучені суб'єкти, які відповідали всім критеріям включення та виключення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат: Летрозол таблетки по 2,5 мг Дозування: 2,5 мг Спосіб застосування: Одну таблетку давали для перорального прийому суб'єкту, крім суб'єктів, які припинили участь у дослідженні (Суб'єкти № 21, 22 та 26) разом з 240 ± 2 мл води для запивання у сидячій позі після нічного голодування протягом щонайменше 10 годин. За цією процедурою слідувала перевірка ротової порожнини. Суб'єктам не дозволялося лягати протягом перших трьох годин після прийому дози.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний препарат: Фемара® таблетки по 2,5 мг (Летрозол таблетки по 2,5 мг) Дозування: 2,5 мг Спосіб застосування: Одну таблетку давали для перорального прийому суб'єкту, крім суб'єктів, які припинили участь у дослідженні (Суб'єкти № 03, 11, 15, 21, 22 та 26) разом з 240 ± 2 мл води для запивання у сидячій позі після нічного голодування протягом щонайменше 10 годин. За цією процедурою слідувала перевірка ротової порожнини. Суб'єктам не дозволялося лягати протягом перших трьох годин після прийому дози.
15. Супутня терапія	Не застосовується

16. Критерії оцінки ефективності	<p>Критерії оцінювання базувалися на фармакокінетичних параметрах, C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$, даних летрозолу. Два односторонніх 90%-вих параметричних довірчих інтервала розраховували для неперетворених і логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ даних летрозолу.</p> <p>Біоеквівалентність Досліджуваного препарату-В у порівнянні з біоеквівалентністю Референтного препарату-А було встановлено за умови, що 90%-вий довірчий інтервал знаходився в межах діапазону прийнятності, визначеного нижче для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ летрозолу.</p> <table border="1" data-bbox="467 548 1449 683"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Діапазон логарифмічно перетвореного 90%-вого ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$</td> <td>80-125%</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Діапазон логарифмічно перетвореного 90%-вого ДІ	C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$	80-125%							
Параметри	Діапазон логарифмічно перетвореного 90%-вого ДІ											
C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$	80-125%											
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали починаючи з періоду скринінгу до закінчення дослідження. Її оцінювали за допомогою клінічного обстеження, показників життєдіяльності, включаючи ЕКГ, рентгенографію грудної клітки (вигляд ззаду-спереду), клінічні лабораторні показники (такі як біохімія, електроліти, гематологія, імунологія та аналіз сечі) та самопочуття.</p>											
18. Статистичні методи	<p>Усі статистичні аналізи стосовно летрозолу проводили за допомогою PROC MIXED компанії SAS®, версія 9.1.3 (SAS Institute, США). Дисперсійний аналіз ANOVA, два односторонніх випробування на біоеквівалентність, аналіз потужності та співвідношення для неперетворених і логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ було проведено щодо летрозолу.</p>											
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<ul style="list-style-type: none"> • Стать: чоловіки; • Вік: від 18 до 39 років (обидва включно); • Раса: індійська • Середнє значення \pm стандартне відхилення (СВ) віку, маси тіла, зросту та ІМТ 30 суб'єктів (Суб'єкти № 01-27, С-28 та 29-30), які брали участь у дослідженні, наведено нижче: <table border="1" data-bbox="467 1422 1449 1792"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри (Одиниці)</th> <th>Сер. значення \pm СВ</th> </tr> <tr> <th>n=30 (суб'єкти, що приймали дозу препарату)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>24,6 \pm 5,26</td> </tr> <tr> <td>Маса (кг)</td> <td>59,56 \pm 7,895</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>166,87 \pm 7,397</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м²)</td> <td>21,373 \pm 2,2555</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри (Одиниці)	Сер. значення \pm СВ	n=30 (суб'єкти, що приймали дозу препарату)	Вік (роки)	24,6 \pm 5,26	Маса (кг)	59,56 \pm 7,895	Зріст (см)	166,87 \pm 7,397	ІМТ (кг/м ²)	21,373 \pm 2,2555
Параметри (Одиниці)	Сер. значення \pm СВ											
	n=30 (суб'єкти, що приймали дозу препарату)											
Вік (роки)	24,6 \pm 5,26											
Маса (кг)	59,56 \pm 7,895											
Зріст (см)	166,87 \pm 7,397											
ІМТ (кг/м ²)	21,373 \pm 2,2555											
20. Результати ефективності	<p>Нижчеперелічені фармакокінетичні параметри були отримані індивідуально для кожного аналізованого пацієнта з профілів концентрації у порівнянні з профілями часу летрозолу у плазмі. Набір даних для оцінки фармакокінетичних параметрів підготували за</p>											

допомогою програмного забезпечення WinNonlin Professional (Версія 5.0.1).

Фактичні часові точки використовувались для оцінки фармакокінетичних параметрів для зразків, які були зібрані після 02 хвилин запланованого часу.

У наступній таблиці узагальнено середні фармакокінетичні параметри летрозолу для референтного препарату-А та досліджуваного препарату-В у двадцяти трьох пацієнтів.

Описова статистика середніх значень композицій Летрозолу (n=23)

Параметри (Одиниці)	Сер. значення ± СВ (нелогарифмічно перетворені дані)	
	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
*T _{max} (год)	2,500	2,000
C _{max} (нг/мл)	35,084 ± 7,4431	38,092 ± 5,7102
AUC _{0-t} (нг.год/мл)	1850,993 ± 753,8270	1889,448 ± 796,0305
AUC _{0-∞} (нг.год/мл)	1962,981 ± 856,7941**	2008,286 ± 884,6797
λ _z (л/год)	0,0181 ± 0,00701**	0,0179 ± 0,00656
t _{1/2} (год)	44,701 ± 18,5194**	44,059 ± 15,9612
AUC_% Extrap_obs (%)	4,753 ± 3,3481**	5,174 ± 3,7410

*T_{max} представлений у медіанному значенні.

**n=22

Примітка: Описова статистика фармакокінетичних параметрів, таких як AUC_{0-inf}, λ_z, t_{1/2} та AUC_Extrap_obs, була обчислена та проаналізована для тих суб'єктів, площа екстраполяції яких для AUC становила <20%.

Геометричні середні, розраховані методом найменших квадратів, співвідношення та 90-вий довірчий інтервал Летрозолу (n=23)

Параметри (Одиниці)	(Логарифмічно перетворені) Геометричні середні, розраховані методом найменших квадратів			90%-вий довірчий інтервал (параметричний)
	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В	Співвідношення (В/А) у %	
C _{max} (нг/мл)	34,323	37,697	109,8%	102,35-117,85%
AUC _{0-t} (нг.год/мл)	1727,292	1747,323	101,2%	97,31-105,16%
AUC _{0-∞} (нг.год/мл)	1850,655**	1843,805	99,6%	96,32-103,05%

Примітка:**n=22

Фармакокінетичні параметри Летрозолу (n=23)

C_{max}

Середнє значення C_{max} летрозолу наступне:

Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
Стах (нг/мл) неперетворений	35,084 ± 7,4431	38,092 ± 5,7102

Ефекти ФОРМУЛЮВАННЯ для неперетворених та логарифмічно перетворених даних були визнані статистично значущими при $p=0,0423$ та $0,0326$ відповідно.

Ефекти ПОСЛІДОВНОСТІ та ПЕРІОДУ для неперетворених та логарифмічно перетворених даних виявились статистично незначущими. Значний ефект формулювання для неперетворених та логарифмічно перетворених даних можна віднести до низького коефіцієнта внутрішньоіндивідуальної варіації, тобто 12,7%, 14,0% та співвідношення (В/А) 108,5%, 109,8%.

Фармакокінетичний параметр	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
Стах (неперетворений)	35,084 ± 7,4431	38,092 ± 5,7102
LnСтах (логарифмічно перетворений)	3,534 ± 0,2266	3,629 ± 0,1490

Це мінімальне збільшення на 8,57% за шкалою неперетворених даних та на 2,69% за шкалою логарифмічно перетворених даних не буде клінічно значущим а, отже, не матиме значного впливу на остаточний висновок результатів дослідження.

Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, 90%-вий довірчий інтервал та коефіцієнт внутрішньоіндивідуальної варіації (CV) (%) суб'єкта для логарифмічно перетвореного C_{max} наступні:

Стах	Досліджуваний препарат-В у порівнянні з Референтним препаратом-А
Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів	109,8%
90-вий довірчий інтервал	102,35-117,85%
коефіцієнт внутрішньоіндивідуальної варіації (CV) (%)	14,0%

AUC0-t

Середнє значення AUC0-t летрозолу наступне:

Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
AUC0-t (нг/мл) неперетворений	1850,993 ± 753,8270	1889,448 ± 796,0305

Ефекти ФОРМУЛЮВАННЯ, ПОСЛІДОВНОСТІ та ПЕРІОДУ для неперетворених і логарифмічно перетворених даних були визнані статистично незначущими.

Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, 90%-вий довірчий інтервал та коефіцієнт

внутрішньоіндивідуальної варіації (CV) (%) суб'єкта для логарифмічно перетвореного AUC0-t наступні:

AUC0-t	Досліджуваний препарат-В у порівнянні з Референтним препаратом-А
Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів	101,2%
90-вий довірчий інтервал	97,31-105,16%
коефіцієнт внутрішньоіндивідуальної варіації (CV) (%)	7,6%

AUC0-∞

Середнє значення AUC0-∞ летрозолу наступне:

Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
AUC0-∞ (нг.год/мл) неперетворений	1962,981 ± 856,7941**	2008,286 ± 884,6797

Примітка: **n=22

Ефекти ФОРМУЛЮВАННЯ, ПОСЛІДОВНОСТІ та ПЕРІОДУ для неперетворених і логарифмічно перетворених даних були визнані статистично незначущими.

Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, 90%-вий довірчий інтервал та коефіцієнт внутрішньоіндивідуальної варіації (CV) (%) суб'єкта для логарифмічно перетвореного AUC0-∞ наступні:

AUC0-∞	Досліджуваний препарат-В у порівнянні з Референтним препаратом-А
Співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів	99,6%
90-вий довірчий інтервал	96,32-103,05%
коефіцієнт внутрішньоіндивідуальної варіації (CV) (%)	6,5%

Константа швидкості виведення (λz)

Константа швидкості виведення (λz) Досліджуваного препарату-В та Референтного препарату-А для летрозолу наступна:

Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
λz (л/год)	0,0181 ± 0,00701**	0,0179 ± 0,00656

Примітка: **n=22

Кінцевий період напіввиведення (t_{1/2})

Кінцевий період напіввиведення Досліджуваного препарату-В та Референтного препарату-А для летрозолу наступний:

Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
t _{1/2} (год)	44,701 ± 18,5194**	44,059 ± 15,9612
Примітка: **n=22 AUC_%Extrap_obs Середнє значення площі AUC_%Extrap_obs Досліджуваного препарату-В та Референтного препарату-А для летрозолу наступне:		
Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
AUC_%Extrap_obs (%)	4,753 ± 3,3481**	5,174 ± 3,7410
Примітка: **n=22 T _{max} Медіана T _{max} Досліджуваного препарату-В та Референтного препарату-А для летрозолу наступна:		
Параметр (Одиниця)	Референтний препарат-А	Досліджуваний препарат-В
*T _{max} (год)	2,500	2,000
*Примітка: медіанне значення Потужність За допомогою випробування було встановлено, що потужність неперетворених фармакокінетичних параметрів, C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-∞} становить 99,9%, 100,0% та 100,0% відповідно, тоді як для логарифмічно перетворених - 99,9%, 100,0% та 100,0% відповідно.		
21. Результати безпеки	Під час проведення випробування не було зареєстровано жодного серйозного побічного явища. Однак було виявлено одне значуще побічне явище під час проведення випробування.	
22. Висновок (заклучення)	В ході випробування не було зареєстровано жодного серйозного побічного явища. Висновок щодо ефективності Досліджуваний препарат-В (Летрозол таблетки по 2,5 мг виробництва Інтас Фармасьютікалз Лімітед, Матода-382 210, район Ахмедабад, Індія) у порівнянні з Референтним препаратом-А (Фемара® таблетки по 2,5 мг виробництва Новартіс Фарма, ГмбХ, Нюрнберг, Німеччина) згідно протоколу відповідає критеріям біоеквівалентності стосовно швидкості та ступеня абсорбції.	

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/
(підпис)
Пател Піюш

(П. І. Б.)

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною

