

Annex 29
to Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Materials Pertinent to
Medicinal Products, which are Submitted
for State Registration (Re-Registration),
as well as the Expert Evaluation of
Materials about Introduction of Changes
to the Registration Documents during the
Validity Period of Registration Certificate
(paragraph 4, section IV)

Non-Clinical Study Report

1. Name of the medicinal product (Registration certificate number, if any):	Sawis® (INN dienogest) 2 mg tablets		
1) type of the medicinal product, registration of which was conducted or planned	n.a.		
2) conducted studies	<input type="checkbox"/> yes	<input checked="" type="checkbox"/> no	This is a generic application. As the active substance, dienogest is well-known and widely tested, this Marketing Authorisation Application does not include any non- clinical study that has been conducted by the applicants. Therefore, the non-clinical overview is based on a review of data available in several scientific databases or published in relation to dienogest.
2. Pharmacology:	n.a.		
1) primary pharmacodynamics	n.a.		
2) secondary pharmacodynamics	n.a.		
3) safety pharmacology	n.a.		
4) pharmacodynamic interactions	n.a.		

3. Pharmacokinetic properties:	n.a.
1) analytical procedures and reports on their validation	n.a.
2) absorption	n.a.
3) distribution	n.a.
4) metabolism	n.a.
5) excretion	n.a.
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	n.a.
7) other pharmacokinetic studies	n.a.
4. Toxicology:	n.a.
1) single dose toxicity	n.a.
2) repeated dose toxicity	n.a.
3) genotoxicity: in vitro	n.a.
in vitro (including additional toxicokinetics assessment)	n.a.
4) carcinogenicity:	n.a.
long-term studies	n.a.
short-term studies or mid-term studies	n.a.
additional studies	n.a.
5) reproductive and developmental toxicity:	n.a.
effect on fertility and early embryonic development	n.a.
embryotoxicity	n.a.
prenatal and postnatal toxicity	n.a.
studies in which the drug is administered to the offspring (juvenile animals) and/or late effect is assessed	n.a.
6) local tolerance	n.a.
7) additional toxicity studies:	n.a.
antigenicity (antibody production)	n.a.
immunotoxicity	n.a.
mechanistic study	n.a.
drug dependence	n.a.
toxicity of metabolites	n.a.
toxicity of impurities	n.a.
others	n.a.
5. Conclusions on non-clinical study	This is a generic application. As the active substance, dienogest is well-known and widely tested, this Marketing Authorisation Application does not include any non-clinical study that has been conducted by the applicants. Therefore, the non-clinical overview is

based on a review of data available in several scientific databases or published in relation to dienogest.

Applicant (Registration certificate Holder)



(signature)

Dr. Jakubovics István

Head of Representative office «Richter Gedeon Nyrt» in Ukraine

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):	САВІС® (МНН дієногест) таблетки по 2 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
2) проведені дослідження <input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні, якщо ні, обґрунтувати	
<p>Це заява на генеричний лікарський засіб. Діюча речовина дієногест добре відома і широко протестована, заява на отримання реєстраційного посвідчення не включає в себе ніяких доклінічних досліджень, які були проведені заявником. Таким чином, огляд доклінічних даних базується на огляді даних, наявних в декількох наукових або опублікованих базах даних стосовно дієногеста.</p>	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	-
2) вторинна фармакодинаміка	-
3) фармакологія безпеки	-
4) фармакодинамічні взаємодії	
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-
2) всмоктування	-
3) розподіл	-
4) метаболізм	-
5) виведення	-
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-
7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	-
2) токсичність у разі повторних введень	-
3) генотоксичність: in vitro	-
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження	-

або дослідження середньої тривалості додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	-
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-
6) місцева переносимість	-
7) додаткові дослідження токсичності:	-
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Це заява на генеричний лікарський засіб. Діюча речовина дієногест добре відома і широко протестована, заявка на отримання реєстраційного посвідчення не включає в себе ніяких доклінічних досліджень, які були проведені заявником. Таким чином, огляд доклінічних даних базується на огляді даних, наявних в декількох наукових або опублікованих базах даних стосовно дієногеста.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Д-р Іштван Якубовіч

Глава Представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні

Annex 30
to Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Materials Pertinent to
Medicinal Products, which are Submitted
for State Registration (Re-Registration),
as well as the Expert Evaluation of
Materials about Introduction of Changes
to the Registration Documents during the
Validity Period of Registration Certificate
(paragraph 4, section IV)

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (Registration certificate number, if any)	Sawis® (INN dienogest) 2 mg tablets
2. Applicant	Gedeon Richter Plc. Hungary
3. Manufacturer	Gedeon Richter Plc., Hungary
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, justify
1) type of the medicinal product, registration of which was conducted or planned	Generic
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	RANDOMIZED, OPEN-LABEL, 2-WAY CROSSOVER BIOEQUIVALENCE STUDY OF DIENOGEST 2 mg TABLET AND VISANNE (REFERENCE) FOLLOWING A 2 mg DOSE IN HEALTHY SUBJECTS UNDER FASTING CONDITIONS inVentiv Project No.: 50113
6. Phase of the clinical trial	Phase I (Bioequivalence)
7. Time frame of the clinical trial	From 16.06.2015. to 29.07.2015.
8. Countries where the clinical trial was conducted	Canada
9. Number of subjects	planned: 24 actual: 24
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	The objective of this study was to compare the rate and extent of absorption of dienogest 2 mg tablet (Test) versus Visanne (Reference), administered as 1 x 2 mg tablet under fasting conditions.
11. Clinical trial design	Single centre, randomized, single-dose, open-label, 2-way crossover BE study
12. Key inclusion criteria	Subjects had to be healthy, adult non-smoker females, ≥18 and ≤65 years of age; body mass index (BMI) >18.5 and <30.0 kg/m ² and body weight ≥ 45.0 kg.

13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Dienogest (Oral) 2 mg
14. Comparator, method of administration, strength	Visanne (Oral) 2 mg
15. Concomitant therapy	Prescription and over-the-counter medications was prohibited throughout the study.
16. Efficacy evaluation criteria	Efficacy was not a part of the study design.
17. Safety evaluation criteria	Adverse events and standard clinical laboratory evaluations.
18. Statistical methods	Parametric ANOVA, geometric confidence intervals and non-parametric test (Wilcoxon).
19. Demographic data of the study population (gender, age, race, etc.)	Twenty-four (23 White and 1 Asian) subjects between 27 and 60 years were randomized and dosed in this study; all these subjects completed the study.
20. Efficacy outcomes	Efficacy was not a part of the study design.
21. Safety outcomes	Both formulations were well tolerated, with no major side effects.
22. Conclusion (summary)	<p>Based on the results, it can be concluded that the test Dienogest (Treatment A) is bioequivalent to the reference Visanne (Treatment B) following a 2 mg dose under fasting conditions. Therefore Dienogest 2 mg tablets by Gedeon Richter Plc. are expected to produce essentially similar clinical effects to those of Visanne tablets.</p> <p>In summary, the benefit-risk ratio of dienogest is favourable when used provided that the usual precautions recommended for the original product are followed with the product of Gedeon Richter Plc.</p>

Applicant (Registration certificate Holder)



Dr. Jakubovics István

Head of Representative office «Richter Gedeon Nyrt» in Ukraine

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)	Савіс, таблетки по 2 мг (МНН дієногест)
2. Заявник	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
3. Виробник	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
4. Проведені дослідження: <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, подвійне перехресне дослідження біоеквівалентності препарату Дієногест по 2 мг (тестуемий) і Візан, таблетки 2 мг (препарат порівняння) натще у здорових добровольців. Код дослідження: 150113
6. Фаза клінічного випробування	Клінічна фаза I (дослідження біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	з 16.06.2015 по 29.07.2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована: 24 фактична: 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього дослідження полягала в порівнянні швидкості та ступеня абсорбції Дієногесту таблеток 2 мг (тестуемий) порівняно з Візан, (препарат порівняння) який приймали у дозуванні 1x2 мг у формі таблеток натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, однодозове, відкрите, подвійне перехресне дослідження біоеквівалентності
12. Основні критерії включення	Суб'єкти досліджень повинні бути здоровими, дорослими жінками, які не палять у віці ≥ 18 і ≤ 65 років; індекс маси тіла (ІМТ) $> 18,5$ і $< 30,0$ кг/м ² і маса тіла $\geq 45,0$ кг.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Дієногест, таблетки 2 мг (МНН дієногест), спосіб застосування - пероральний,

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Візан, таблетки 2 мг (МНН дієногест), спосіб застосування-пероральний
15. Супутня терапія	Рецептурні та без рецептурні ліки були заборонені протягом усього дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність не була частиною дизайну випробування
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції і стандартні клінічні лабораторні оцінки
18. Статистичні методи	Параметричний дисперсійний аналіз (ANOVA), геометричний довірчий інтервал, непараметричний тест (Wilcoxon)
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	В цьому дослідженні були рандомізовані та відібрані 24 (23 європеїдної і 1 азійської раси) суб'єкти з 27 до 60 років; всі ці суб'єкти завершили дослідження
20. Результати ефективності	Ефективність не була частиною дизайну випробування
21. Результати безпеки	Обидва препарати були добре переносимі, без будь-яких серйозних побічних ефектів
22. Висновок (заключення)	На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що тестуємий Дієногест (Лікування А) є біоквівалентним до референтного Візану (Лікування В) після прийому натще дози 2 мг. Тому очікується що Дієногест таблетки 2 мг виробництва ВАТ «Гедеон Ріхтер» дадуть практично такі ж клінічні ефекти, як і таблетки Візан. Таким чином, співвідношення користь/ризик Дієногеста виробництва ВАТ «Гедеон Ріхтер» є сприятливим при використанні за умови дотримання звичайних запобіжних заходів, рекомендованих для оригінального продукту.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення



Д-р Іштван Якубовіч
Глава Представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні