

**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<b>Фулвестрант ЕВЕР Фарма</b>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p>Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.</p> <p>Референтний лікарський засіб: Фазлодекс, розчин для ін'єкцій, 250 мг/5 мл по 5 мл розчину в попередньо заповненому скляному шприці (РП в Україні № UA/5440/01/01)</p>
2) проведені дослідження	<p>Ні.</p> <p>Згідно зі статтею 10.1 Директиви 2001/83/ЄС зі змінами та поправками, звіт про доклінічні дослідження супроводжує заявку на реєстрацію за скороченою процедурою розчину для ін'єкцій, що містить фулвестрант як діючу речовину.</p> <p>Оригінальний лікарський засіб (Фазлодекс, АстраЗенека) затверджено до застосування в ЄС та США. Будь-які відмінності між оригінальним лікарським засобом та генеричним лікарським засобом щодо їх якісного та кількісного складу, а також щодо їх щільності та осмоляльності відсутні. Тому можна справедливо припустити, що не слід очікувати будь-яких проблем.</p> <p>Оскільки показання до застосування оригінального лікарського засобу вже зареєстровані в ЄС та США, безпеку фулвестранту можна вважати встановленою.</p> <p>Згідно з «Настановою щодо досліджень біоеквівалентності» (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1), дослідження біоеквівалентності, як правило, не є необхідними для водних розчинів для парентерального введення. Оскільки це застосовне у даному випадку, дослідження не проводилися.</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: <i>in vitro</i>	-
<i>in vivo</i> (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	-
б) 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	-

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



\_\_\_\_\_ (підпис)

\_\_\_\_\_ (П. І. Б.)

### ЗВІТ

#### про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>Фулвестрант ЕВЕР Фарма</b>																											
2. Заявник	ЕВЕР Валінджект ГмбХ, Австрія																											
3. Виробник	ЕВЕР Фарма Єна ГмбХ, Німеччина																											
4. Проведені дослідження:	<p>Ні.</p> <p>Оригінальний лікарський засіб (Фазлодекс, АстраЗенека) затверджено до застосування в ЄС та США.</p> <p>Фазлодекс® – розчин для ін'єкцій, 250 мг/5 мл по 5 мл розчину в попередньо заповненому шприці.</p> <p>Будь-які відмінності між оригінальним лікарським засобом та генеричним лікарським засобом щодо їх якісного та кількісного складу, а також щодо їх густини та осмоляльності відсутні (див. таблиці 1 та 2). Тому можна справедливо припустити, що не слід очікувати будь-яких проблем.</p> <p>Таблиця 1. Кількісний склад на 1 мл</p> <table border="1" data-bbox="798 1220 1460 1534"> <thead> <tr> <th>Назва інгредієнтів</th> <th>Фазлодекс®</th> <th>Фулвестрант ЕВЕР Фарма</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fulvestrant</td> <td>50,0</td> <td>50,0</td> </tr> <tr> <td>Етанол 96 %</td> <td>100,0</td> <td>100,0</td> </tr> <tr> <td>Бензилбензоат</td> <td>150,0</td> <td>150,0</td> </tr> <tr> <td>Спирт бензиловий</td> <td>100,0</td> <td>100,0</td> </tr> <tr> <td>Олія рицинова</td> <td>до 1 мл</td> <td>до 1 мл</td> </tr> </tbody> </table> <p>Таблиця 2. Результати визначення густини та осмоляльності</p> <table border="1" data-bbox="798 1668 1460 1870"> <thead> <tr> <th>Зразок</th> <th>Густина (г/см<sup>3</sup>)</th> <th>Осмоляльність (мОсм/кг)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Фазлодекс®</td> <td>0,9826<sup>1</sup></td> <td>Дані відсутні</td> </tr> <tr> <td>Фулвестрант ЕВЕР Фарма</td> <td>0,9823<sup>2</sup></td> <td>Дані відсутні</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup>визначено у партії LW077H препарату Фазлодекс®</p> <p><sup>2</sup>визначено у лабораторній партії. Цей</p>	Назва інгредієнтів	Фазлодекс®	Фулвестрант ЕВЕР Фарма	Fulvestrant	50,0	50,0	Етанол 96 %	100,0	100,0	Бензилбензоат	150,0	150,0	Спирт бензиловий	100,0	100,0	Олія рицинова	до 1 мл	до 1 мл	Зразок	Густина (г/см <sup>3</sup> )	Осмоляльність (мОсм/кг)	Фазлодекс®	0,9826 <sup>1</sup>	Дані відсутні	Фулвестрант ЕВЕР Фарма	0,9823 <sup>2</sup>	Дані відсутні
Назва інгредієнтів	Фазлодекс®	Фулвестрант ЕВЕР Фарма																										
Fulvestrant	50,0	50,0																										
Етанол 96 %	100,0	100,0																										
Бензилбензоат	150,0	150,0																										
Спирт бензиловий	100,0	100,0																										
Олія рицинова	до 1 мл	до 1 мл																										
Зразок	Густина (г/см <sup>3</sup> )	Осмоляльність (мОсм/кг)																										
Фазлодекс®	0,9826 <sup>1</sup>	Дані відсутні																										
Фулвестрант ЕВЕР Фарма	0,9823 <sup>2</sup>	Дані відсутні																										



	<p>показник густини був використаний як основа для розрахунку необхідної кількості допоміжних речовин. Густина лікарського засобу не є визначеним параметром специфікації. Густина виробничих партій може дещо відрізнятись від значення, наведеного у таблиці.</p> <p>Оскільки показання до застосування оригінального лікарського засобу вже зареєстровані в ЄС та США, безпеку фульвестранту можна вважати встановленою.</p> <p>Згідно з «Настановою щодо досліджень біоеквівалентності» (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1), дослідження біоеквівалентності, як правило, не є необхідними для водних розчинів для парентерального введення. Оскільки це застосовне у даному випадку, дослідження не проводилися.</p>
<p>1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація</p>	<p>Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.</p> <p>Референтний лікарський засіб: Фазлодекс, розчин для ін'єкцій, 250 мг/5 мл по 5 мл розчину в попередньо заповненому скляному шприці (АстраЗенека ЮК Лімітед, Велика Британія, номери реєстраційного посвідчення EU/1/03/269/001, EU/1/03/269/002, UA/5440/01/01).</p>
<p>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</p>	<p>-</p>
<p>6. Фаза клінічного випробування</p>	<p>-</p>
<p>7. Період проведення клінічного випробування</p>	<p>з _____ по _____</p>
<p>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</p>	<p>-</p>
<p>9. Кількість досліджуваних</p>	<p>запланована: фактична:</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>-</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>-</p>



12. Основні критерії включення	-
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	-
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	-
17. Критерії оцінки безпеки	-
18. Статистичні методи	-
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	-
20. Результати ефективності	-
21. Результати безпеки	-
22. Висновок (заключення)	-

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_ (підпис)

\_\_\_\_\_ (П. І. Б.)





**Non-Clinical Study Report Form**

<p><b>1. Name of the drug product (Marketing Authorization number, if any)</b></p>	<p><b>Fulvestrant EVER Pharma</b></p>
<p>1) the type of medicinal product for which the registration was conducted or planned</p>	<p>Generic medicinal product according to item 1 (sub-item 1.3) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.</p> <p>Reference medicinal product: Faslodex®, solution for injection 250 mg/5 ml in pre-filled syringes, 5 ml (Marketing Authorization number UA/5440/01/01)</p>
<p>2) conducted studies</p>	<p>No.</p> <p>The non-clinical report supports an abridged application for marketing authorization according to Article 10.1 of Directive 2001/83/EC, as amended, for a concentrate for solution for infusion containing fulvestrant as active substance.</p> <p>The originator medicinal product (Faslodex, AstraZeneca) is approved in the EU and in the USA. There are no differences between the originator and the generic product with respect to their qualitative and quantitative composition, as well as their density and osmolality. It can therefore be fairly assumed that no issues are to be expected.</p> <p>As the indication of the originator has already been authorized in the EU and U.S., the safety of fulvestrant can be considered to be established.</p> <p>According to the “Guideline on the investigation of bioequivalence” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) bioequivalence studies are generally not required for aqueous parenteral solutions. As this is applicable here, no study has been conducted.</p>
<p><b>2. Pharmacology</b></p>	
<p>1) primary pharmacodynamics</p>	<p>-</p>
<p>2) secondary pharmacodynamics</p>	<p>-</p>
<p>3) safety pharmacology</p>	<p>-</p>
<p>4) pharmacodynamic interactions</p>	<p>-</p>
<p><b>3. Pharmacokinetics</b></p>	
<p>1) analytical methods and reports on their validation</p>	<p>-</p>

EVER Valinject GmbH  
 Ober Sigmundgasse 11/100, Innsbruck, Austria  
 Tel.: +43 7665 20 555 - 0  
 Fax: +43 7665 20 555 - 910  
 e-mail: office@everpharma.com

Bank details:  
 UniCredit Bank Austria AG  
 IBAN AT71 1200 0100 1672 6787, BIC SWIFT: UNICAT3333 (Austria)  
 IBAN AT62 1200 0100 1672 6852, BIC SWIFT: UNICAT3333 (Austria)



02

2) absorption	-
3) distribution	-
4) metabolism	-
5) excretion	-
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	-
7) other pharmacokinetic studies	-
<b>4. Toxicology</b>	
1) single dose toxicity	-
2) repeated dose toxicity	-
3) genotoxicity:	-
- in vitro	-
- in vivo (including additional toxicokinetics assessment)	-
4) Carcinogenicity:	-
- long-term studies	-
- short-term studies or mid-term studies	-
- additional studies	-
5) reproductive and developmental toxicity:	-
- effect on fertility and early embryonic development	-
- embryotoxicity	-
- prenatal and postnatal toxicity	-
- studies in which the drug is administered the offspring (juvenile animals) and/or late effect is assessed	-
6) local tolerance	-
7) additional toxicity studies:	-
- antigenicity (antibody production)	-
- immunotoxicity	-
- mechanistic study	-

EVER Valinject GmbH  
 Oberburgau 3, 4866 Unterach, Austria  
 Tel.: +43 7665 20 555 - 0  
 Fax: +43 7665 20 555 - 910  
 e-mail: office@everpharm.com

Bank details:  
 UniCredit Bank Austria AG  
 IBAN AT71 1200 0100 1672 6787, BIC SWIFT BKAUAT33  
 IBAN AT62 1200 0100 1672 6852, BIC SWIFT BKAUAT33



Commercial Register No.: FN 441505 y  
 Registration Court: District Court Salzburg



- drug dependence	-
- toxicity of metabolites	-
- toxicity of impurities	-
- other	-
<b>5. Conclusions on non-clinical study</b>	-

Applicant (Marketing Authorization Holder)

Branislav Adamik  
(signature)


**Dr. Branislav Adamik**  
(Family name, given name, patronymic)



Clinical Trial Report Form

<b>1. Name of the drug product (Marketing Authorization number, if any)</b>	<b>Fulvestrant EVER Pharma</b>																											
<b>2. Applicant</b>	EVER Valinject GmbH, Austria																											
<b>3. Manufacturer</b>	EVER Pharma Jena GmbH, Germany																											
<b>4. Conducted studies</b> • no -	<p>No.</p> <p>The originator medicinal product (Faslodex, AstraZeneca) is approved in the EU and in the USA. Faslodex® is the solution for injection 250 mg/5 ml in pre-filled syringes, 5 ml.</p> <p>There are no differences between the originator and the generic product with respect to their qualitative and quantitative composition, as well as their density and osmolality (see tables 1 and 2). It can therefore be fairly assumed that no issues are to be expected.</p> <p>Table 1: Quantitative composition per ml</p> <table border="1" data-bbox="722 1043 1437 1301"> <thead> <tr> <th>Name of ingredients</th> <th>Faslodex®</th> <th>Fulvestrant EVER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fulvestrant</td> <td>50.0</td> <td>50.0</td> </tr> <tr> <td>Ethanol</td> <td>100.0</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>Benzyl benzoate</td> <td>150.0</td> <td>150.0</td> </tr> <tr> <td>Benzyl alcohol</td> <td>100.0</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>Castor oil</td> <td>ad 1 ml</td> <td>ad 1 ml</td> </tr> </tbody> </table> <p>Table 2: Density and osmolality results</p> <table border="1" data-bbox="722 1368 1437 1547"> <thead> <tr> <th>Sample</th> <th>Density [g/cm<sup>3</sup>]</th> <th>Osmolality [mOsm/kg]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Faslodex®</td> <td>0.9826<sup>1</sup></td> <td>n.a</td> </tr> <tr> <td>Fulvestrant EVER</td> <td>0.9823<sup>2</sup></td> <td>n.a</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup>measured on Faslodex® Batch LW077  <sup>2</sup>measured on Lab Batch. This density was used as basis for calculation of the required amounts of excipients. The density of the drug product is not a defined specification parameter. Density of manufacturing batches might differ slightly from value in the table</p> <p>As the indication of originator medicinal product has already been authorized in the EU and US, it can be fairly assumed that safety and efficacy in this indication have been established.</p> <p>According to the "Guideline on the investigation of bioequivalence" (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) bioequivalence studies are generally not required for</p>	Name of ingredients	Faslodex®	Fulvestrant EVER	Fulvestrant	50.0	50.0	Ethanol	100.0	100.0	Benzyl benzoate	150.0	150.0	Benzyl alcohol	100.0	100.0	Castor oil	ad 1 ml	ad 1 ml	Sample	Density [g/cm <sup>3</sup> ]	Osmolality [mOsm/kg]	Faslodex®	0.9826 <sup>1</sup>	n.a	Fulvestrant EVER	0.9823 <sup>2</sup>	n.a
Name of ingredients	Faslodex®	Fulvestrant EVER																										
Fulvestrant	50.0	50.0																										
Ethanol	100.0	100.0																										
Benzyl benzoate	150.0	150.0																										
Benzyl alcohol	100.0	100.0																										
Castor oil	ad 1 ml	ad 1 ml																										
Sample	Density [g/cm <sup>3</sup> ]	Osmolality [mOsm/kg]																										
Faslodex®	0.9826 <sup>1</sup>	n.a																										
Fulvestrant EVER	0.9823 <sup>2</sup>	n.a																										



<b>EVER Valinject GmbH</b>	aqueous parenteral solutions. As this is applicable here, no study has been conducted. 
1) the type of medicinal product for which the registration was conducted or planned	Generic medicinal product according to item 1 (sub-item 1.3) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.  Reference medicinal product: Faslodex®, solution for injection 250 mg/5 ml in pre-filled syringes, 5 ml (AstraZeneca AB, Marketing Authorization numbers EU/1/03/269/001, EU/1/03/269/002, UA/5440/01/01)
<b>5. Full title of CT Report</b>	-
<b>6. CT phase</b>	-
<b>7. CT time frame</b>	From _____ to _____
<b>8. CT countries</b>	-
<b>9. Number of subjects</b>	Planned: Actual:
<b>10. CT objective</b>	-
<b>11. CT design</b>	-
<b>12. Key inclusion criteria</b>	-
<b>13. Study drug, method of administration, strength</b>	-
<b>14. Comparator product, method of administration, strength</b>	-
<b>15. Concomitant therapy</b>	-
<b>16. Efficacy evaluation criteria</b>	-
<b>17. Safety evaluation criteria</b>	-
<b>18. Statistical methods</b>	-
<b>19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)</b>	-
<b>20. Efficacy outcomes</b>	-
<b>21. Safety outcomes</b>	-
<b>22. Conclusion (findings)</b>	-

Applicant (Marketing Authorization Holder)



(signature)

**Dr. Branslav Adamik**

(Family name, given name, patronymic)



EVER Valinject GmbH  
Oberburgau 3, 4896 Unterach, Austria  
Tel.: +43 7665 20 553 - 0  
Fax: +43 7665 20 555 - 910  
e-mail: office@ever-pharma.com

Bank details:  
UniCredit Bank Austria AG  
IBAN AT71 1200 0100 1672 6787, BIC: SWIFT BKAUATWW (EUR)  
IBAN AT62 1200 0100 1672 6852, BIC: SWIFT BKAUATWW (USD)

Commercial Register No.: FN 441505 y  
Registration Court: District Court Salzburg