

	<p>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)</p>
--	---

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності, номер реєстраційного посвідчення):	ВІНОРЕЛЬБІН АЛВОГЕН
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генерик, моно
2) проведені дослідження	Не вимагається в рамках подання на розгляд генеричного лікарського засобу згідно з Директивою ЄС 2001/83/ЄС.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
2) вторинна фармакодинаміка	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3) фармакологія безпеки	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4) фармакодинамічні взаємодії	Дані відсутні. Фармакодинамічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових доклінічних досліджень під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
2) всмоктування	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3) розподіл	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4) метаболізм	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості



	Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
5) виведення	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дані відсутні. Фармакокінетичні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень фармакокінетичних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
2) токсичність у разі повторних введень	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
3) генотоксичність: in vitro	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
4) канцерогенність:	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
довгострокові дослідження	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).



	літературні джерела).
додаткові дослідження	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
ембріотоксичність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
пренатальна і постнатальна токсичність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
б) місцева переносимість	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
7) додаткові дослідження токсичності:	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
антигенність (утворення антитіл)	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
імунотоксичність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
дослідження механізмів дії	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей



	під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
лікарська залежність	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
токсичність метаболітів	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
токсичність домішок	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
інше	Дані відсутні. Токсикологічні властивості Вінорельбіну добре відомі. Не було проведено нових досліджень токсикологічних властивостей під керівництвом заявника. (Посилання на літературні джерела).
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Фармакодинаміка, фармакокінетичні та токсикологічні властивості властивості Вінорельбіну добре відомі. Огляд доклінічних даних ґрунтується на інформації, що викладена у кількох наукових базах даних та публікаціях і стосується Вінорельбіну.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

/Підпис/
(підпис)

**Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ,
Болгарія**

Еліца Рібчева (Elitsa Ribcheva)
(ім'я)

Штамп: /Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ

Бульв. Болгарія 86,

м. Софія, 1680, Болгарія

Реєстраційний номер 201400639. Номер платника ПДВ BG20140063/

**Представник заявника в Україні
компанії Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ,
Болгарія**

**Керівник відділу доступу препаратів
в ринок ТОВ «Алвоген Україна»**



А.П. Репетій



	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 клінічні випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності, номер реєстраційного посвідчення):	ВІНОРЕЛЬБІН АЛВОГЕН
2. Заявник	Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ, Болгарія
3. Виробник	Фармадокс Хелскеа Лтд., Мальта Лабормед-Фарма С.А., Румунія Лотус Фармасьютікал Ко., Лтд, Тайвань
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генерик, моно Подання на розгляд генеричного лікарського засобу згідно з Директивою ЄС 2001/83/ЄС
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите рандомізоване збалансоване перехресне дослідження біоеквівалентності перорального застосування разової дози 60 мг/м ² Вінорельбіну, м'яких капсул, виробництва Лотус Фармасьютікал Ко., Лтд., Тайвань та НАВЕЛЬБІНУ®, м'яких капсул, виробництва П'ЕР ФАБРЕ Лімітед, Сполучене Королівство, із двома схемами лікування протягом двох періодів у двох послідовностях у дорослих із поширеною формою раку молочної залози за умови прийому після їжі. NCS-353-15-CS версії версія 1,0 від 24 липня 2015 року
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (дослідження біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	Початок дослідження: 21 травня 2016 року Завершення дослідження: 01 квітня 2017 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість пацієнтів: 66 пацієнтів Кількість пацієнтів, що прийняли препарат: Період I: 64 пацієнти Період II: 56 пацієнтів Кількість пацієнтів, що завершили дослідження: 56 (усього за два періоди) Кількість пацієнтів, результати яких були проаналізовані за допомогою біоаналітичного методу: 64 (дані пацієнтів №49 та 50)



	<p>підлягали аналізу безпеки) Кількість пацієнтів, виключених з дослідження: 04 (пацієнти № 01, 26, 49 та 50) Кількість пацієнтів, що відкликали свою згоду на участь у дослідженні: 04 (пацієнти № 05, 08, 14 та 15) Кількість пацієнтів, що вибули із дослідження: 02 (пацієнти № 42 та 48) Кількість пацієнтів, дані яких підлягали аналізу фармакокінетичних властивостей: 51 пацієнт Кількість пацієнтів, включених до статистичного аналізу: 51 пацієнт</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна мета дослідження полягала в оцінці ступеня абсорбції Вінорельбіну після перорального застосування задля оцінки біоеквівалентності дози 60 мг/м² Вінорельбіну, м'яких капсул, та 60 мг/м² НАВЕЛЬБІНУ®, м'яких капсул виробництва П'ЕР ФАБРЕ Лімітед, Вінчестер - Гемпшир S023 7DR, Сполучене Королівство, у дорослих пацієнтів з поширеним раком молочної залози за умови прийому після їжі. Вторинна мета полягала у дослідженні безпеки та переносимості обох лікарських засобів на основі клінічних та лабораторних досліджень, документації щодо побічних реакцій та побічних реакцій на тлі прийому лікарського засобу.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це рандомізоване відкрите збалансоване перехресне дослідження біоеквівалентності за умови перорального прийому після їжі з двома схемами лікування протягом двох періодів у двох послідовностях з періодом відмивання мінімум 14 днів у дорослих пацієнтів з поширеним раком молочної залози. Дослідження планувалося провести у 10-15 осередках країни. Дослідження було розпочато у 11 осередках. Але залучення пацієнтів відбулося у 9 осередках.</p>
12. Основні критерії включення	<p>У дослідженні взяли участь пацієнти від 18 до 65 років (включно) із поширеним раком молочної залози, чие попереднє стандартне лікування антрациклінами та таксанами було неефективним. Всі пацієнти, що взяли участь у дослідженні, мали статус ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group (Східна об'єднана онкологічна група) < 2 та очікувану тривалість життя менше 6 місяців (за оцінкою дослідника). У дослідженні також взяли участь пацієнти, у яких інтервал між завершенням останньої хіміотерапії та початком дослідження був більше чотирьох тижнів.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний лікарський засіб: Вінорельбін, м'які капсули по 30 мг Спосіб застосування та дози: Разова пероральна доза Номер серії: 5074P1 Дата виробництва: 24 листопада 2015 року Дата закінчення строку придатності: Жовтень 2017</p>



	<p>Виробник: Лотус Фармасьютікал Ко., Лтд., №30, Ченгонг 1, с. Сінсін, м. Нантоу, регіон Нантоу, 540, Тайвань.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Референтний лікарський засіб: НАВЕЛЬБІН®, м'які капсули вінорельбіну по 30 мг Спосіб застосування та дози: Разова пероральна доза Номер серії: AQ30310 Дата закінчення строку придатності: 09/2018 Власник реєстраційного посвідчення: П'ЕР ФАБРЕ Лтд. Гайд Еббі Хаус, Гайд Стріт 23, Вінчестер - Гемпшир S023 7DR, Сполучене Королівство.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Під час кожного періоду за 40 хвилин до прийому Вінорельбіну під наглядом тренованого персоналу відбувалося повільне внутрішньовенне введення гранісетрону у дозі 3 мг протягом 5 хвилин.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Первинна мета дослідження полягає в оцінці ступеня абсорбції Вінорельбіну після перорального застосування задля оцінки біоеквівалентності дози 60 мг/м² Вінорельбіну, м'яких капсул, та 60 мг/м² НАВЕЛЬБІНУ®, м'яких капсул виробництва П'ЕР ФАБРЕ Лімітед, Вінчестер - Гемпшир S023 7DR, Сполучене Королівство, у дорослих пацієнтів з поширеним раком молочної залози за умови прийому після їжі.</p> <p>Вторинна мета полягає у дослідженні безпеки та переносимості обох лікарських засобів на основі клінічних та лабораторних досліджень, документації щодо побічних реакцій та побічних реакцій на тлі прийому лікарського засобу.</p> <p>Фармакокінетичні параметри оцінювалися за співвідношенням концентрації Вінорельбіну та часу, до них належать:</p> <p>Первинні фармакокінетичні параметри: C_{max} та AUC₀₋₇₂ Вторинний фармакокінетичний параметр: T_{max}. Первинний фармакокінетичний параметр (AUC₀₋₇₂ та C_{max}) буде нормалізований по дозі у кожному окремому випадку відповідно до застосованої дози та площі поверхні тіла.</p> <p>Будуть застосовуватися наступні стандарти біоеквівалентності:</p> <p>90% довірчий інтервал для співвідношення згідно з ANOVA нормалізованих по дозі логарифмічно узгоджених даних первинних фармакокінетичних параметрів AUC₀₋₇₂ та C_{max} Вінорельбіну досліджуваного та референтного лікарського засобу (T/R) (різниця геометричних середніх значень) за умови прийому після їжі має знаходитись в межах 80-125% (включно).</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Під час кожного періоду дослідження перевірявся артеріальний тиск, радіальний пульс, температура тіла та самопочуття перед початком дослідження, до прийому дози (за 2 год), після прийому дози (2, 6, 12, 24 та 48 год.; з відхиленням ±30 від встановленого часу) та</p>



	<p>перед завершенням дослідження.</p> <p>Задля безпеки пацієнтів усі гематологічні та біохімічні дослідження провели ще раз після завершення дослідження. Загальний аналіз крові (гемоглобін, гематокрит (об'єм клітинної маси), еритроцити, тромбоцити, загальна кількість лейкоцитів та диференційна кількість лейкоцитів), досліджень функції нирок (рівень сечовини у крові та рівень креатиніну у сироватці), досліджень функції печінки (загальний рівень білків, альбумін, загальний білірубін, АСТ/СГОТ, АЛТ/СГПТ, АЛП та гамма-глутамілтрансфераза), рівень цукру у крові досліджувалися до початку періоду II (проміжний аналіз безпеки). Статус ECOG визначався у контрольний час протягом кожного періоду та в кінці дослідження.</p> <p>Дослідження життєвих функцій, перевірка самопочуття, визначення статусу ECOG та аналіз безпеки у пацієнтів, що вибули із дослідження, перевірялися на момент припинення участі або під час наступної консультації.</p> <p>Сироватковий тест на вагітність виконувався у контрольний час протягом кожного періоду та в кінці дослідження за призначенням дослідника.</p> <p>З метою безпеки період спостереження тривав до 10 днів після останнього прийому препарату.</p> <p>Протягом дослідження здійснювався регулярний моніторинг побічних дій. Побічні дії класифікувалися згідно з MedDRA 20.0.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Статистичний аналіз фармакокінетичних даних виконувався з використанням програмного забезпечення SAS для Windows, версія 9.2 (SAS Institute Inc., Cary NC, USA).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Критерії включення: (Згідно з протоколом дослідження)</p> <p>Стать: У дослідженні можуть брати участь як чоловіки, так і жінки.</p> <p>Вік: Пацієнти від 18 до 65 років (включно).</p> <p>Расова приналежність: Згідно з протоколом дослідження специфічний расовий критерій відсутній. Проте у дослідженні участь беруть азійці.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>90% довірчий інтервал нормалізованих по дозі (до 60 мг/м²) логарифмічно скоригованих фармакокінетичних параметрів AUC₍₀₋₇₂₎ та C_{max} Вінорельбіну залишався у допустимому діапазоні 80,00 - 125,00%. Таким чином, досліджуваний лікарський засіб (Вінорельбін, м'які капсули по 30 мг, виробництва Лотус Фармасьютикал Ко., Лтд., Тайвань) та референтний лікарський засіб (НАВЕЛЬБІН®, м'які капсули по 30 мг, виробництва П'ЄР ФАБРЕ Лімітед, Сполучене Королівство) можуть вважатися біоеквівалентними у дорослих пацієнтів із поширеною формою раку молочної залози за умови прийому після їжі.</p>



21. Результати безпеки

Результати безпеки: Під час цього дослідження не було зафіксовано летальних випадків чи значних побічних реакцій.

Під час періоду дозування I трапилося дванадцять (12) побічних дій. А саме:

- Крововилив у молочних залозах (пацієнт № 01)
- Новоутворення на шкірі (пацієнт № 12)
- Цукровий діабет (пацієнт № 04)
- Тахікардія (пацієнт № 12)
- Анемія (пацієнти № 09 та 25)
- Аліментарна анемія (пацієнт № 11)
- Астенія (пацієнти № 09 та 24)
- Пірексія (пацієнт № 09)
- Біль (пацієнт № 24)
- Біль у спині (пацієнт № 24)

Після застосування досліджуваного лікарського засобу трапилося шістдесят три (63) побічних дії. А саме:

У період I

- Нудота (пацієнти № 03, 10, 18, 20 та 55)
- Блювання (пацієнти № 03, 51 (2 побічні реакції), 53, 55 (2 побічні реакції) та 59)
- Діарея (пацієнти № 03, 10 та 66)
- Головний біль (пацієнти № 51, 58 та 59)
- Біль (пацієнти № 51 та 53)
- Астенія (пацієнти № 10, 20, 23, 26, 58 та 59)
- Лихоманка (пацієнти № 10, 58 та 66)
- Анемія (пацієнт № 06)
- Зниження рівня гемоглобіну (пацієнт № 08)
- Підвищення активності аланінамінотрансфери (пацієнт № 18)
- Карцинома правої молочної залози (пацієнт № 49)

У період II

- Нудота (пацієнти № 30, 52, 54, 56 та 65)
- Блювання (пацієнти № 28 (2 побічні реакції), 30, 33, 52 та 57)
- Запор (пацієнти № 12, 57 та 65)
- Діарея (пацієнт № 38)
- Гастрит (пацієнт № 60)
- Головний біль (пацієнти № 09 та 12)
- Міалгія (пацієнт № 33)
- М'язово-скелетний біль у грудях (пацієнт № 04)
- Біль (пацієнт № 60)
- Астенія (пацієнти № 09, 28 та 54)
- Лихоманка (пацієнти № 12, 56 та 60)
- Панцитопенія (пацієнт № 12)
- Тромбоцитопенія (пацієнти № 04 та 44)

Після застосування досліджуваного лікарського засобу трапилося шістдесят чотири (64) побічних дії. А саме:

У період I

- Нудота (пацієнти № 15, 30 та 56)
- Блювання (пацієнти № 15, 28, 30, 52, 56 (3 побічні реакції), 57 (3 побічні реакції) та 60)



	<ul style="list-style-type: none"> • Діарея (пацієнти № 65) Запор(пацієнт № 12) • Головний біль (пацієнти № 12, 30 та 57) Біль (пацієнти № 12, 28, 56 та 60) Астенія (пацієнти № 05, 17, 52 та 54) • Лихоманка (пацієнти № 05, 54 та 65 (2 побічні реакції) Гарячка (пацієнт № 28) • Кашель (пацієнт № 60) • Алопеція (пацієнт № 05) • Післяопераційний крововилив (пацієнт № 12) • Анемія (пацієнт № 45) • Лейкопенія (пацієнт № 28) • Нейтропенія (пацієнт № 28) • Тромбоцитопенія (пацієнт № 28 (2 побічні реакції) Зниження кількості лейкоцитів (пацієнт № 50) Зниження кількості тромбоцитів (пацієнт № 50) Період II • Нудота (пацієнти № 20, 53 та 55) • Блювання (пацієнти № 20, 51, 58, 59 (2 побічні реакції) та 66) Діарея (пацієнт № 40) • Гастрит (пацієнт № 66) • Головний біль (пацієнти № 51 та 66) • Біль (пацієнт № 53) • Лихоманка (пацієнти № 55, 58 та 59) • Астенія (пацієнти № 20 та 58) • Анемія (пацієнт № 06) • Підвищення рівня тригліцеридів (пацієнт № 06) • Зниження кількості тромбоцитів (пацієнт № 32) <p>Серйозні побічні реакції: Після застосування досліджуваного лікарського засобу: Після завершення періоду I у пацієнта № 49 відбулася серйозна побічна реакція (карцинома правої молочної залози) Ця побічна реакція була помірно вираженою та малоймовірно стосувалася досліджуваного лікарського засобу. Вона була визначена як незавершена та не потребувала спостереження з боку дослідника.</p>
--	--

<p>22. Висновок</p>	<p>Висновок щодо ефективності: 90% довірчий інтервал нормалізованих по дозі (до 60 мг/м²) логарифмічно скоригованих фармакокінетичних параметрів AUC₍₀₋₇₂₎ та C_{max} Вінорельбіну залишався у допустимому діапазоні 80,00 - 125,00%. Таким чином, досліджуваний лікарський засіб (Вінорельбін, м'які капсули по 30 мг, виробництва Лотус Фармасьютикал Ко., Лтд., Тайвань) та референтний лікарський засіб (НАВЕЛЬБІН®, м'які капсули по 30 мг, виробництва П'ЕР ФАБРЕ Лімітед, Сполучене Королівство) можуть вважатися біоеквівалентними у дорослих пацієнтів із поширеною формою раку молочної залози за умови прийому після їжі. Висновки щодо безпеки: Як досліджуваний, так і референтний лікарський засіб добре переносилися пацієнтами дослідження. Побічні</p>
---------------------	---



реакції досліджуваного лікарського засобу відповідають побічним реакціям, що заявлені при маркуванні референтного лікарського засобу.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

/Підпис/
(підпис)

**Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ,
Болгарія**

Еліца Рібчева (Elitsa Ribcheva)
(ім'я)

Штамп: /Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ

Бульв. Болгарія 86,
м. Софія, 1680, Болгарія
Реєстраційний номер 201400639. Номер платника ПДВ BG20140063/

**Представник заявника в Україні
компанії Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ОТОВ,
Болгарія**

**Керівник відділу доступу препаратів
в ринок ТОВ «Алвоген Україна»**



А.П. Репетій

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

Preclinical studies report

1. Product Name (marketing authorization number, if available):	VINOURELBINE ALVOGEN
1) type of the applied medicinal product	Generic, mono
2) conducted trials	Not required for generic application as per EU Directive 2001/83/EC.
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	N/A. Pharmacodynamic properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical pharmacodynamic studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
2) secondary pharmacodynamics	N/A. Pharmacodynamic properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical pharmacodynamic studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
3) safety pharmacology	N/A. Pharmacodynamic properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical pharmacodynamic studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
4) pharmacodynamic interactions	N/A. Pharmacodynamic properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical pharmacodynamic studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and validation reports	N/A. Pharmacokinetic properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical pharmacokinetic studies were conducted by the applicant. (Literature reference).



2) absorption	N/A. Pharmacokinetic properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical pharmacokinetic studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
3) distribution	N/A. Pharmacokinetic properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical pharmacokinetic studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
4) metabolism	N/A. Pharmacokinetic properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical pharmacokinetic studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
5) elimination	N/A. Pharmacokinetic properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical pharmacokinetic studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	N/A. Pharmacokinetic properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical pharmacokinetic studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
7) other pharmacokinetic studies	N/A. Pharmacokinetic properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical pharmacokinetic studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
4. Toxicology:	
1) single administration toxicity	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
2) repeated administration toxicity	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
3) genotoxicity: in vitro	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
in vivo (including additional toxicokinetics assessment)	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
4) carcinogenicity:	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).



long-term studies	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
short-term studies or middle-term studies	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
additional studies	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
5) reproductive and developmental toxicity:	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
influence on fertility and fetal development	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
embryotoxicity	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
prenatal and postnatal toxicity	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
studies in which the drug is administered to offspring (non-mature animals) and / or evaluated for long-term effects	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
6) local tolerance	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
7) additional toxicity studies:	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).



antigenicity (antibody formation)	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
immunotoxicity	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
mechanism of action studies	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
drug habituation	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
metabolites toxicity	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
impurities toxicity	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
other	N/A. Toxicological properties of Vinorelbine are well known. No new non-clinical toxicological studies were conducted by the applicant. (Literature reference).
5. Conclusions on preclinical studies	The pharmacodynamics, pharmacokinetic and toxicological properties of Vinorelbine are well-known. The non-clinical overview is therefore based on a review of data available in several scientific databases or published in relation to Vinorelbine.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

**Alvogen Pharma
Trading Europe EOOD,
Bulgaria**

(signature)
Elitsa Ribcheva
(Name) 20 Bulgaria Blvd,
Sofia 1000, Bulgaria
Registration no. 261400639. VAT no. BG201400639



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

Clinical trials report

1. Product Name (marketing authorization number, if applicable):	VINOURELBINE ALVOGEN
2. Applicant	Alvogen Pharma Trading Europe EOOD, Bulgaria
3. Manufacturer	Pharmadox Healthcare Ltd., Malta Labormed-Pharma S.A., Romania Lotus Pharmaceutical Co., Ltd., Taiwan
4. Conducted trials:	<u>yes</u> no if no, to provide justifications.
1) type of the applied medicinal product	Generic, mono The generic application as per EU Directive 2001/83/EC
5. Full name of the clinical trial, code number of clinical trial	An open label, randomized, balanced, two-treatment, two-period, two-sequence, single-dose, crossover, oral bioequivalence study of 60 mg/m ² of Vinorelbine soft capsule from Lotus Pharmaceutical Co., Ltd, Taiwan compared with that of 60 mg/m ² of NAVELEBINE® soft capsule marketed by PIERRE FABRE Limited, United Kingdom, in adult, patients with advanced breast cancer under fed conditions NCS-353-15-CS Version 1.0 dated 24 JUL 15
6. Phase of the clinical trial	Phase I (Bioequivalence study)
7. Period of the clinical trial	Study initiation date: 21 MAY 16 Study completion date: 01 APR 17
8. Countries of the clinical trial	India
9. Number of patients	Number of patients planned: 66 patients Number of patients dosed: Period I: 64 patients Period II: 56 patients Number of patients completed the study: 56 (both the periods) Number of patients analyzed on the bioanalytical method: 64 (Patient number 49 and 50 for safety analysis)



	<p>Number of patients withdrawn: 04 (Patient numbers 01, 26, 49 and 50)</p> <p>Number of patients withdrew consent: 04 (Patient numbers 05, 08, 14 and 15)</p> <p>Number of patients dropout: 02 (Patient number 42 and 48)</p> <p>Number of patients included in PK analysis: 51 patients</p> <p>Number of patients included in statistical analysis: 51 patients</p>
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	<p>The primary objective of the study was to characterize the rate and extent of Vinorelbine absorption after oral administration and to assess the bioequivalence of 60 mg/m² of Vinorelbine soft capsule relative to that of 60 mg/m² of NAVELBINE® soft capsule marketed by PIERRE FABRE Limited, Winchester Hampshire S023 7DR, United Kingdom in adult, patients with advanced breast cancer under fed conditions.</p> <p>The secondary objective of the study was to investigate the safety and tolerability of both the formulations on the basis of clinical and laboratory examinations, documentation of the Adverse Events (AEs) and or Adverse Drug Reactions (ADRs).</p>
11. Design of the clinical trial	<p>This study was open label, randomized, balanced, two-treatment, two-period, two-sequence, singledose, crossover, oral bioequivalence study with a washout period of at least 14 days in adult, patients with advanced breast cancer under fed conditions. The study was planned to be conducted in 10 to 15 sites across the country. The study was initiated in 11 sites. However, patients were recruited only in 09 sites.</p>
12. Main inclusion criteria	<p>Patients aged between 18 and 65 years (both inclusive) with advanced breast cancer for whom previous standard treatment of anthracyclins and taxanes had failed were included in to the study. All patients included in this study had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 2 and life expectancy of at least 6 months as judged by the investigator.</p> <p>Patients who had a minimum interval of four-weeks between the end of previous chemotherapy and study entry were included in the study.</p>
13. Test product, method of administration, strength	<p>Test Product: Vinorelbine soft capsule, 30 mg</p> <p>Dose and mode of administration: Single oral dose</p> <p>Batch Number: 5074P1</p> <p>Manufacturing date: 24/NOV/2015</p> <p>Expiry Date: OCT/2017</p> <p>Manufactured by: Lotus Pharmaceuticals Co., Ltd., No:30, Chenggong 1st Rd, Sinsing Village, Nantou City, Nantou county 540, Taiwan.</p>
14. Referent product, dose, method of administration, strength	<p>Reference Product: NAVELBINE® 30 mg soft capsule Vinorelbine</p> <p>Dose and mode of administration: Single oral dose</p> <p>Lot Number: AQ30310</p> <p>Expiry date: 09/2018</p> <p>Marketing Authorisation Holder: PIERRE FABRE Ltd. Hyde, Abbey House -23 Hyde Street</p>



	Winchester- Hampshire S023 7DR, United Kingdom.
15. Concomitant therapy	In each period, Intravenous granisetron at a dose of 3 mg as slow IV over 5 minutes was administered 40 minutes before administration of oral Vinorelbine under the supervision of trained study personnel.
16. Effectiveness criteria	<p>The primary objective of the study is to characterize the rate and extent of Vinorelbine absorption after oral administration and to assess the bioequivalence of 60 mg/m² of Vinorelbine soft capsule relative to that of 60 mg/m² of NAVELBINE® soft capsule marketed by PIERRE FABRE Limited, Winchester Hampshire S023 7DR, United Kingdom in adult, patients with advanced breast cancer under fed conditions.</p> <p>The secondary objective of the study is to investigate the safety and tolerability of both the formulations on the basis of clinical and laboratory examinations, documentation of the Adverse Events (AEs) and or Adverse Drug Reactions (ADRs).</p> <p>The pharmacokinetic parameters evaluated for employing the estimated concentration vs. time profiles of Vinorelbine are as follows:</p> <p>Primary PK Parameters: Cmax and AUC0-72</p> <p>Secondary PK Parameters: Tmax.</p> <p>The primary PK parameter (AUC0-72 and Cmax) will be dose normalized for the individual patients based on the dose administered as per the body surface area.</p> <p>The following standards for bioequivalence will be applied:</p> <p>The 90% confidence interval of the test/reference (T/R) ratio (difference in least square means) from the ANOVA of the dose normalized log transformed data for primary pharmacokinetic parameters AUC0-72 and Cmax for Vinorelbine fed study should fall within 80.00% to 125.00% (both inclusive).</p>
17. Safety criteria	<p>In each study period, blood pressure, radial pulse rate and body temperature were measured and well-being was enquired after check-in, prior to dosing (within 02 hours), post-dose (02, 06, 12, 24 and 48 hours; within ± 30 minutes from the scheduled time) and prior to check-out.</p> <p>For the safety of the patients, all hematology and biochemistry investigations performed at screening were repeated at the end of the study. Complete blood count [Haemoglobin, Hematocrit (Packed Cell Volume), RBC count, Platelet count, Total WBC and differential WBC count], renal function test [blood urea (BUN) and serum creatinine], liver function test (total protein, albumin, total bilirubin, SGOT/AST, SGPT/ALT, ALP and Gamma-Glutamyl Transferase) and blood sugar test was done prior to period II check-in (mid-study safety analysis). ECOG performance status was evaluated at the time of check-in of each period and at the end of the study.</p>



	<p>For patients withdrawn or dropped out from the study, measurement of vital signs, recording of well-being, ECOG performance status and safety analysis was done appropriately at time of discontinuation or at the subsequent visit.</p> <p>Serum pregnancy test for female patients was performed at the time of check-in of each period and at the end of the study to rule out pregnancy at the discretion of the Investigator.</p> <p>For safety reasons, follow-up was done for each patient for about 10 days after the last study drug administration.</p> <p>Patients were regularly monitored during the study for adverse events (AEs). AEs were coded as per MedDRA version 20.0.</p>
18. Statistical methods	<p>Statistical analysis was performed on the pharmacokinetic data using the SAS software for Windows, version 9.2, (SAS[®] Institute Inc., Cary NC, USA).</p>
19. Demographic criteria of study population (gender, age, race, etc.)	<p>Inclusion criteria: (As per the study protocol)</p> <p>Gender: Male and/or Female can be included in the study.</p> <p>Age: Patients aged 18 and 65 years (both inclusive).</p> <p>Race: There is no specific criteria for the Race as per the study protocol. However Asian population were involved in the study.</p>
20. Results of effectiveness	<p>The 90% confidence interval for the dose normalized (to 60 mg/m²) log transformed pharmacokinetic parameters AUC₀₋₇₂ and C_{max} were within 80.00% to 125.00% for Vinorelbine. Hence the test product (Vinorelbine 30 mg soft capsules manufactured by Lotus Pharmaceutical Co., Ltd., Taiwan) and the reference product (NAVELBINE[®] 30 mg soft capsule marketed by PIERRE FABRE Limited, UK) can be considered as bioequivalent in adult, patients with advanced breast cancer under fed conditions.</p>
21. Safety results	<p>Safety Results: No death or significant adverse event occurred in this study.</p> <p>Twelve (12) adverse events occurred prior to period I dosing. The details are as follows</p> <ul style="list-style-type: none"> • Breast Haemorrhage (patient number 01) • Skin mass (patient number 12) • Diabetes Mellitus (patient number 04) • Tachycardia (patient number 12) • Anaemia (patient numbers 09 and 25) • Deficiency anaemia (patient number 11) • Asthenia (patient numbers 09 and 24) • Pyrexia (patient number 09) • Pain (patient number 24) • Back pain (patient number 24) <p>Sixty three (63) adverse events occurred following administration of test product. The details are as follows:</p> <p>In period I</p>



- Nausea (patient numbers 03, 10, 18, 20 and 55)
- Vomiting [patient numbers 03, 51(2 AEs), 53, 55 (2 AEs) and 59]
- Diarrhoea (patient numbers 03, 10 and 66)
- Headache [patient numbers 51, 58 and 59]
- Pain (patient numbers 51 and 53)
- Asthenia (patient numbers 10, 20, 23, 26, 58 and 59)
- Pyrexia (patient numbers 10, 58 and 66)
- Anaemia (patient number 06)
- Haemoglobin decreased (patient number 08)
- Alanine aminotransferase increased (patient number 18)
- Carcinoma of right breast (patient number 49)

In period II

- Nausea (patient numbers 30, 52, 54, 56 and 65)
- Vomiting [patient numbers 28 (2 AEs), 30, 33, 52 and 57]
- Constipation (patient numbers 12, 57 and 65)
- Diarrhoea (patient number 38)
- Gastritis (patient number 60)
- Headache (patient numbers 09 and 12)
- Myalgia (patient number 33)
- Musculoskeletal chest pain (patient number 04)
- Pain (patient number 60)
- Asthenia (patient numbers 09, 28 and 54)
- Pyrexia (patient numbers 12, 56 and 60)
- Pancytopenia (patient number 12)
- Thrombocytopenia (patient numbers 04 and 44)

Sixty four (64) adverse events occurred following administration of reference product. The details are as follows:

In period I

- Nausea (patient numbers 15, 30 and 56)
- Vomiting [patient numbers 15, 28, 30, 52, 56 (3 AEs), 57 (3 AEs) and 60]
- Diarrhoea (patient number 65)
- Constipation (patient number 12)
- Headache (patient numbers 12, 30 and 57)
- Pain (patient numbers 12, 28, 56 and 60)
- Asthenia (patient numbers 05, 17, 52 and 54)
- Pyrexia [patient numbers 05, 54 and 65 (2 AEs)]
- Chills (patient number 28)
- Cough (patient number 60)
- Alopecia (patient number 05)
- Post procedural haemorrhage (patient number 12)
- Anaemia (patient number 45)
- Leucopenia (patient number 28)
- Neutropenia (patient number 28)
- Thrombocytopenia [patient number 28 (2 AEs)]
- White blood cell count decreased (patient number 50)
- Platelet count decreased (patient number 50)

In period II

- Nausea (patient numbers 20, 53 and 55)
- Vomiting [patient numbers 20, 51, 58, 59 (2AEs) and 66]
- Diarrhoea (patient number 40)
- Gastritis (patient number 66)



	<ul style="list-style-type: none"> • Headache (patient numbers 51 and 66) • Pain (patient number 53) • Pyrexia (patient numbers 55, 58 and 59) • Asthenia (patient numbers 20 and 58) • Anaemia (patient number 06) • Blood triglycerides increased (patient number 06) • Platelet count decreased (patient number 32) <p>Serious adverse events: Following administration of Test product: Patient number 49 had one SAE (Carcinoma of right breast) after completion of period I. The SAE was of moderate intensity and judged to be unlikely related to the study medication. It was considered as ongoing and no further follow-up was required by the investigator.</p>
22. Conclusions	<p>Efficacy conclusion: The 90% confidence interval for the dose normalized (to 60 mg/m²) log transformed pharmacokinetic parameters AUC₀₋₇₂ and C_{max} were within 80.00% to 125.00% for Vinorelbine. Hence the test product (Vinorelbine 30 mg soft capsules manufactured by Lotus Pharmaceutical Co., Ltd., Taiwan) and the reference product (NAVELBINE® 30 mg soft capsule marketed by PIERRE FABRE Limited, UK) can be considered as bioequivalent in adult, patients with advanced breast cancer under fed conditions.</p> <p>Safety conclusion: The test and reference formulations were well tolerated by the study patients. The adverse event profile of the test product observed in this study was consistent with that of the reference product label information.</p>

Applicant (Marketing Authorization Holder)
Alvogen Pharma Trading Europe EOOD, Bulgaria


(signature)
Elitsa Ribcheva
(Name)

Alvogen Pharma Trading Europe EOOD
66 Bulgaria Blvd
Sofia 1680, Bulgaria
Registration no. 201400639. VAT no. BG201400639

