

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)

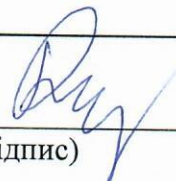
ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Екземестан Дженефарм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 25 мг екземестану
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати
Згідно наказу № 460 МОЗ України від 23.07.2015 для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань. Токсикологічні та фармакологічні випробування описані у 4 модулі реєстраційного досьє з використанням наукових літературних джерел.	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Згідно літературних джерел
2) вторинна фармакодинаміка	Згідно літературних джерел
3) фармакологія безпеки	Згідно літературних джерел
4) фармакодинамічні взаємодії	Згідно літературних джерел
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Згідно літературних джерел

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

пренатальна і постнатальна токсичність	Згідно літературних джерел
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Згідно літературних джерел
6) місцева переносимість	Згідно літературних джерел
7) додаткові дослідження токсичності:	Згідно літературних джерел
антигенність (утворення антитіл)	Згідно літературних джерел
імунотоксичність	Згідно літературних джерел
дослідження механізмів дії	Згідно літературних джерел
лікарська залежність	Згідно літературних джерел
токсичність метаболітів	Згідно літературних джерел
токсичність домішок	Згідно літературних джерел
інше	Згідно літературних джерел
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Згідно літературних джерел

Повноважний
представник


(підпис)

Римар М.В.

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)	Екземестан Дженефарм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 25 мг екземестану
2. Заявник	Дженефарм С.А., Греція
3. Виробник	Дженефарм С.А., Греція
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите двоперіодне, двопослідовне, однодозне, перехресне дослідження біоеквівалентності таблеток екземестану по 25 мг, виготовлених та розповсюджених Дженефарм С.А., Греція з таблетками AROMASIN® 25 мг (25 мг екземестану) виготовлених Pfizer Italia SRL, Італія та розповсюджених Pfizer, Франція, у звичайних, дорослих, здорових жінок в менопаузі/стерильних жінок після прийому їжі, ARL/09/063
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 24 березня 2009 року до 15 вересня 2009 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія

9. Кількість досліджуваних	запланована: 80 фактична: 73
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основною метою було дослідити порівняльну біодоступність між тестовим продуктом А: таблетки екземестан 25 мг, вироблені та розповсюджені Дженефарм С.А., Греція, та референтним продуктом В: таблетки AROMASIN® 25 мг (містять екземестан 25 мг), вироблені компанією Pfizer Italia SRL, Італія та розповсюджено компанією Pfizer, Франція, після прийому їжі, у звичайних, дорослих, здорових жінок в менопаузі/стерильних жінок у рандомізованому перехресному дослідженні.</p> <p>Вторинною метою було контролювати безпеку та переносимість одноразової дози таблеток Екземестан 25 мг у звичайних, дорослих, здорових жінок в менопаузі/стерильних жінок.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите двоперіодне, двопослідовне, однодозне, перехресне дослідження біоеквівалентності, після прийому їжі.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Жінки в постменопаузі віком від 35 до 70 років, здатні дати інформовану згоду. Стерильні жінки повинні мати вік 18-55 років і бути здатні давати інформовану згоду. 2. Індекс маси тіла (ІМТ) в межах 18,5 кг/м² - 29,9 кг/м². , частота пульсу, частота дихання та температура). 3. Нормальні показники, визначені в анамнезі, під час гінекологічного обстеження, обстеження молочних залоз, фізіологічного обстеження та визначення життєво важливих показників (артеріальний тиск, частота пульсу, частота дихання та температура). 4. Гістеректомія та / або двобічна оофоректомія в анамнезі, підтверджена за допомогою УЗД черевної порожнини (для підтвердження стерильності). 5. Жінки в постменопаузі повинні мати принаймні 12 місяців аменореї. 6. ФСГ (референтний діапазон: 35,00 - 151,00 мМО / мл) та ЛГ (референтний діапазон: 8,2 - 40,8 мМО / мл). 7. Рівень естрадіолу <60 пг / мл. 8. Нормальні показники, визначені гемограмою, біохімією, серологією (ВІЛ, гепатит В та гепатит С), аналізом сечі, тестом на ФСГ, тестом на ЛГ та естрадіол, ЕКГ та рентгенівським знімком (рентгенологічне дослідження, якщо зроблено). 9. Згода на дотримання вимог протоколу, що підтверджується письмово. 10. Підтвердження та згода на невикористання препаратів звіробою будь-яких лікарських засобів, включаючи

	<p>вітаміни та мінерали, протягом 14 днів до дослідження та під час дослідження.</p> <p>11. Відсутність історії чи наявності значного алкоголізму або зловживання наркотиками за останній рік.</p> <p>12. Учасники дослідження повинні бути некурцями.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Екземестан Дженефарм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 25 мг екземестану
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	AROMASIN® 25mg tablets, Pfizer
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	<p>C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$</p> <p>Біоеквівалентність між випробовуваним продуктом, таблетками екземестану 25 мг Дженефарм С.А., та референтним препаратом AROMASIN® 25 мг Pfizer Italia SRL, вважається доведеною, якщо довірчий інтервал 90% на основі двох однобічних тестів "t", для тесту за еталонним співвідношенням найменшого геометричного середнього, лежать в межах 80-125% для C_{max} та AUC_{0-t}.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку досліджуваних оцінювали за допомогою клінічного обстеження та вимірювання життєвих показників.
18. Статистичні методи	<p>Модель ANOVA розраховували на log-трансформованих фармакокінетичних параметрах C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$. Для доведення біоеквівалентності були розраховані два односторонні 90% довірчі інтервали співвідношення середнього геометричного середнього значення C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ для тестового та референтного зразка. T_{max} оцінювали за допомогою непараметричного тесту Вількоксона. Вся фармакокінетика та статистичний аналіз проводились за допомогою SAS® 9.2. Завдяки градації від SAS® версії 9.1 до версії 9.2 SAS®, статистичний аналіз проводили за допомогою SAS® 9.2.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки = 73 осіб, чоловіки = 0 осіб; вік $50,92 \pm 6,30$ років; ріст = $151,97 \pm 5,95$ см; вага = $57,66 \pm 8,00$ кг, ІМТ = $24,95 \pm 3,00$ кг / м ²

20. Результати ефективності	Параметр	Середнє геометричне		Співвідношення, %	90% довірчий інтервал для log-трансформованих даних	
		(A)	(B)	A/B	Верхня межа	Нижня межа
	AUC _{0-inf}	58500.41	59071.32	99.03	95.70	102.48
	AUC _{0-t}	56946.55	57448.18	99.13	95.77	102.61
	C _{max}	18612.17	18764.05	99.19	91.76	107.22
21. Результати безпеки	<p>Екземестан добре переносився, а побічні ефекти носили слабкий характер. Протягом клінічної фази дослідження було повідомлено про сімнадцять (17) побічних явищ. Всі події були, можливо, не пов'язані з досліджуваним препаратом. Побічні ефекти були легкими за ступенем тяжкості і були усунені (за винятком втрачених для подальшого спостереження). Жодної серйозної побічної події не спостерігалось протягом усіх періодів дослідження.</p>					
22. Висновок (заключення)	<p>Екземестан Дженефарм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 25 мг екземестану та AROMASIN® 25mg tablets можна вважати біоеквівалентними</p>					

Повноважний представник

(підпис)

Римар М.В.