

Сертифікат здійснено
та перевірено
Т. Мухомовою



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)	КЛІМЕДИКС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2 мг/1 мг (дроспіренон + естрадіол 2 мг/1 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою)
2. Заявник	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
3. Виробник	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
4. Проведені дослідження:	X Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генерик
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності дроспіренону + естрадіолу 2 мг/1 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою та Анжелік (референтний) у дозі 2 мг/1 мг, яку приймали здорові добровольці натще Номер проекту: 160291
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	З 20.10.2017р. по 04.01.2018р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 28 фактично: 28

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було порівняти швидкість та ступінь абсорбції дроспіренону + естрадіолу 2 мг/1 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (досліджуваний), та Анжелік (референтний), 1 x 2 мг/1 мг, таблетки, вкриті плівкою оболонкою, при прийомі натще			
11. Дизайн клінічного випробування	Це було одноцентрове, рандомізоване, однодозове, відкрите, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності.			
12. Основні критерії включення	Досліджувані повинні були бути здоровими, дорослими жінками у постменопаузі, які не палять (не вживали тютюнові вироби протягом трьох місяців до скринінгу), віком ≥ 35 та ≤ 65 років; індекс маси тіла (ІМТ) $> 18,5$ і $< 30,0$ кг/м ² при масі тіла $\geq 45,0$ кг.			
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	КЛІМЕДИКС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2 мг/1 мг (дроспіренон + естрадіол (перорально) 2 мг/1 мг)			
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Анжелік (дроспіренон + естрадіол) (перорально) 2 мг/1 мг			
15. Супутня терапія	Протягом всього дослідження було заборонено приймати ліки, що відпускаються за рецептом та без рецепта.			
16. Критерії оцінки ефективності	Гіпотеза про біоеквівалентність порівнюваних лікарських засобів вважається чинною якщо 90 % геометричних довірчих інтервалів для різниці логарифмічно перетворених параметрів між референтним та досліджуваним лікарським засобами (перетворених AUC _{0-час} (площа під фармакокінетичною кривою) і C _{max} (максимальна концентрація) для скоректованого щодо базового рівня загального естрогену та AUC ₀₋₇₂ та C _{max} для дроспіренону) знаходяться в допустимих межах – від 80 % до 125 %.			
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні ефекти та стандартні клінічні лабораторні оцінки.			
18. Статистичні методи	Параметрична ANOVA, геометричні довірчі інтервали та непараметричний тест (Вількоксон).			
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	У цьому дослідженні двадцять вісім (28 білих) досліджуваних віком від 41 до 75 років були рандомізовані та приймали вказані дози препарату; всі вони завершили дослідження.			
20. Результати ефективності	Оцінка біоеквівалентності загального естрогену			
	Параметр фармакокінетики	Середнє геометричне співвідношення Досліджуваний/Референтний	Довірчі інтервали	Коефіцієнт варіації, %
	AUC _{0-час} (год*пг/мл)	100,01 %	від 95,09 % до 105,19 %	11,11 %
AUC _{0-inf} (год*пг/мл)	99,52 %	від 94,55 % до 104,76 %	11,29 %	

	C_{макс} (пг/мл)	91,80 %	від 84,83 % до 99,35 %	17,46 %
Оцінка біоеквівалентності дроспіренону				
	Параметр фармакокінетики	Середнє геометричне співвідношення Досліджуваний/Референтний	Довірчі інтервали	Коефіцієнт варіації, %
	AUC₀₋₇₂ (год*пг/мл)	102,22 %	від 98,19 % до 106,41 %	8,83 %
	C_{макс} (пг/мл)	104,33 %	від 98,72 % до 110,26 %	12,18 %
21. Результати безпеки	Обидва препарати добре переносились, без істотних побічних ефектів.			
22. Висновок (заключення)	На підставі цих результатів можна зробити висновок, що досліджуваний дроспіренон + естрадіол 2 мг/1 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (лікування А), біоеквівалентний референтному лікарському засобу Анжелік 2 мг/1 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, (лікування Б) при прийомі у дозуванні 1 x 2 мг/1 мг натще.			

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	_____ Андреа Тот, доктор фармацевтичних наук (Andrea Toth PharmD) Медичний експерт
--	--

КОПІЯ ВІРНА
ГЛАВА ПРЕДСТАВНИЦТВА
І. ЯКУБОВІЧ




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)	Klimedix® 2 mg / 1 mg film-coated tablet (Drospirenone + Estradiol 2 mg/1 mg Film-Coated Tablet)
2. Applicant	Gedeon Richter Plc. Hungary
3. Manufacturer	Gedeon Richter Plc., Hungary
4. Conducted studies:	X 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 Drospirenone + Estradiol 2 mg/1 mg Film-Coated Tablet and Angeliq (Reference) Following a 2 mg/1 mg Dose in Healthy Subjects Under Fasting Conditions Project No.: 160291
6. Phase of the clinical trial	Phase I (Bioequivalence)
7. Time frame of the clinical trial	From 20.10.2017. to 04.01.2018.
8. Countries where the clinical trial was conducted	Canada
9. Number of subjects	planned: 28 actual: 28
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	The objective of this study was to compare the rate and extent of absorption of Drospirenone + Estradiol 2 mg/1 mg film-coated tablet (Test) versus Angeliq (Reference), administered as 1 x 2 mg/1 mg film-coated tablet under fasting conditions.
11. Clinical trial design	This was a single centre, randomized, single-dose, open-label, 2-way crossover BE study.
12. Key inclusion criteria	Subjects had to be healthy, adult, post-menopausal female non-smoker (no use of tobacco products within three months prior to screening) subjects, aged ≥35 and ≤65 years; body mass index (BMI) >18.5 and <30.0 kg/m ² with body weight ≥ 45.0 kg.

13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Klimedix® 2 mg / 1 mg film-coated tablet (Drospirenone + Estradiol (Oral) 2 mg/1 mg)																												
14. Comparator, method of administration, strength	Angeliq (Drospirenone + Estradiol) (Oral) 2 mg/1 mg																												
15. Concomitant therapy	Prescription and over-the-counter medications was prohibited throughout the study.																												
16. Efficacy evaluation criteria	The hypothesis of BE of the formulations is accepted if the 90% geometric C.I. of the ratio of LSM of the Test to Reference product of ln-transformed AUC _{0-t} and C _{max} for baseline-corrected total estrone and ln-transformed AUC ₀₋₇₂ and C _{max} for drospirenone are within the acceptance range of 80.00% to 125.00%.																												
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-eight (28 White) subjects between 41 and 75 years were randomized and dosed in this study; all these subjects completed the study.																												
20. Efficacy outcomes	<p>Bioequivalence evaluation of Total Estrone:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pharmacokinetics parameter</th> <th>Geometric Mean Ratio Test/Ref</th> <th>Confidence Intervals</th> <th>CV%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-t} (h*pg/mL)</td> <td>100.01%</td> <td>95.09% to 105.19%</td> <td>11.11%</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-inf} (h*pg/mL)</td> <td>99.52%</td> <td>94.55% to 104.76%</td> <td>11.29%</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (pg/mL)</td> <td>91.80%</td> <td>84.83% to 99.35%</td> <td>17.46%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bioequivalence evaluation of Drospirenone:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pharmacokinetics parameter</th> <th>Geometric Mean Ratio Test/Ref</th> <th>Confidence Intervals</th> <th>CV%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC₀₋₇₂ (h*pg/mL)</td> <td>102.22%</td> <td>98.19% to 106.41%</td> <td>8.83%</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (pg/mL)</td> <td>104.33%</td> <td>98.72% to 110.26%</td> <td>12.18%</td> </tr> </tbody> </table>	Pharmacokinetics parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref	Confidence Intervals	CV%	AUC _{0-t} (h*pg/mL)	100.01%	95.09% to 105.19%	11.11%	AUC _{0-inf} (h*pg/mL)	99.52%	94.55% to 104.76%	11.29%	C _{max} (pg/mL)	91.80%	84.83% to 99.35%	17.46%	Pharmacokinetics parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref	Confidence Intervals	CV%	AUC ₀₋₇₂ (h*pg/mL)	102.22%	98.19% to 106.41%	8.83%	C _{max} (pg/mL)	104.33%	98.72% to 110.26%	12.18%
Pharmacokinetics parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref	Confidence Intervals	CV%																										
AUC _{0-t} (h*pg/mL)	100.01%	95.09% to 105.19%	11.11%																										
AUC _{0-inf} (h*pg/mL)	99.52%	94.55% to 104.76%	11.29%																										
C _{max} (pg/mL)	91.80%	84.83% to 99.35%	17.46%																										
Pharmacokinetics parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref	Confidence Intervals	CV%																										
AUC ₀₋₇₂ (h*pg/mL)	102.22%	98.19% to 106.41%	8.83%																										
C _{max} (pg/mL)	104.33%	98.72% to 110.26%	12.18%																										
21. Safety outcomes	Both formulations were well tolerated, with no major side effects.																												
22. Conclusion (summary)	Based on these results, it can be concluded that the Test Drospirenone + Estradiol 2 mg/1 mg film-coated tablet (Treatment A) is bioequivalent to the Reference Angeliq 2 mg/1 mg film-coated tablet (Treatment B) following a 1 x 2 mg/1 mg dose under fasting conditions.																												

Applicant (Registration certificate Holder)


Andrea Tóth PharmD
Medical expert

Зереклад здійснено
та завершено Т. Любовіч



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):	Дроспіренон/Естрадіол МНН дроспіренон + естрадіолу гемігідрат, мікронізований) 2 мг/1 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою		
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	-		
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> Так	<input checked="" type="checkbox"/> Ні	Це заява для генерика. Оскільки активні речовини добре відомі та широко протестовані, ця заява на отримання реєстраційного посвідчення не включає жодного доклінічного дослідження, проведеного заявниками. Отже, огляд доклінічних даних ґрунтується на огляді даних щодо активних речовин, наявних у декількох наукових базах даних або опублікованих.
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	—

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	<p>Це заява для генерика. Оскільки активні речовини добре відомі та широко протестовані, ця заява на отримання реєстраційного посвідчення не включає жодного доклінічного дослідження, проведеного заявниками. Отже, огляд доклінічних даних ґрунтується на огляді даних щодо активних речовин, наявних у декількох наукових базах даних або опублікованих.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	_____
	<p>[підпис] Доктор Єва Матуц (Dr Eva Matucz) [Повне ім'я]</p>