

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):	Летрозол Дженефарм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 2,5 мг летрозолу
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 (нестатовозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Згідно літературних джерел
б) 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



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)	Летрозол Дженефарм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 2,5 мг летрозолу
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, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності таблеток Летрозол Дженефарм 2,5 мг та Femara 2,5 мг у здорових суб'єктів в умовах натщесерце
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	З 16.08.2008 по 13.10.2008
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована: 22 фактична: 20
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти швидкість та ступінь абсорбції летрозолу Дженефарм С.А., Греція, та летрозолу Novartis Pharma SAS, Франція (Femara), у вигляді таблетки 1

	x 2,5 мг, в умовах натщесерце.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, однодозове, рандомізоване, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності, проведене в умовах натщесерце.
12. Основні критерії включення	Суб'єкти повинні бути бути здоровими жінками, е курцями, після менопаузи, у віці ≥ 35 та ≤ 65 років; з індексом маси тіла $\geq 19,0$ та $<30,0$ кг/м ² . Усі суб'єкти повинні були відповідати критеріям включення та виключення, описаним у протоколі, та були визнані придатними до участі у цьому дослідженні на основі історії хвороби та ліків, демографічних даних (включаючи стать, вік, расу, етнічну приналежність, масу тіла [кг], зріст [см] та ІМТ [кг / м ²]), вимірювання життєво важливих показників, ЕКГ, фізикального огляд, скринінгу препарату у сечі, концентрації естрадіолу, а також клінічних лабораторних досліджень (гематологія, біохімія, аналіз сечі, вірус імунодефіциту людини, антитіла до гепатиту С та поверхневого антигену до гепатиту В).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Летрозол Дженефарм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 2,5 мг летрозолу, виробництва Дженефарм С.А., Греція
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Femara® 2.5 mg film-coated tablets виробництва Novartis Pharma SAS, Франція
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	AUC _{0-t} , AUC _{0-inf} , C _{max} , T _{max} , T _{1/2 el} , K _{el} .
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні ефекти та стандартні лабораторні оцінки
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика:</p> <p><input type="checkbox"/> Параметрична модель ANOVA на AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, T_{1/2 el} та K_{el}; геометричні довірчі інтервали для AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}; непараметричний тест (Wilcoxon) для T_{max};</p> <p><input type="checkbox"/> Ln-трансформовані параметри: AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max}.</p> <p>Критерії біоеквівалентності для летрозолу:</p> <p><input type="checkbox"/> 90% геометричні довірчі інтервали відношення (A / B) середніх значень найменших квадратів від ANOVA ln-перетворених AUC_{0-t} і C_{max} повинні бути в межах від 80% до 125%.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік,	Жінки = 20 осіб, чоловіки = 0 осіб; середня вага 62.6 ± 6.9 кг, зріст 157.3 ± 6.4 см, вік 56 ± 4 років, ІМТ

раса, тощо)	25.3 ± 2.3 кг / м ² .																																																														
20. Результати ефективності	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameters</th> <th colspan="3">Test (Letrozole (A))</th> <th colspan="3">Reference (Femara (B))</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>CV (%)</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>CV (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-t} (ng·h/mL)</td> <td>1585.58</td> <td>375.28</td> <td>23.67</td> <td>1598.60</td> <td>381.09</td> <td>23.84</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-inf} (ng·h/mL)</td> <td>1688.81</td> <td>417.11</td> <td>24.70</td> <td>1701.45</td> <td>419.12</td> <td>24.63</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>36.96</td> <td>8.61</td> <td>23.31</td> <td>37.78</td> <td>8.53</td> <td>22.58</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (h)</td> <td>1.84</td> <td>1.15</td> <td>62.58</td> <td>1.42</td> <td>0.70</td> <td>48.99</td> </tr> <tr> <td>T_{max}* (h)</td> <td>1.50</td> <td>0.58</td> <td>-</td> <td>1.25</td> <td>0.92</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>K_{el} (h⁻¹)</td> <td>0.0138</td> <td>0.0046</td> <td>33.22</td> <td>0.0135</td> <td>0.0037</td> <td>27.39</td> </tr> <tr> <td>T_{1/2,el} (h)</td> <td>54.28</td> <td>13.75</td> <td>25.34</td> <td>54.56</td> <td>12.27</td> <td>22.50</td> </tr> </tbody> </table>	Parameters	Test (Letrozole (A))			Reference (Femara (B))			Mean	SD	CV (%)	Mean	SD	CV (%)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1585.58	375.28	23.67	1598.60	381.09	23.84	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	1688.81	417.11	24.70	1701.45	419.12	24.63	C _{max} (ng/mL)	36.96	8.61	23.31	37.78	8.53	22.58	T _{max} (h)	1.84	1.15	62.58	1.42	0.70	48.99	T _{max} * (h)	1.50	0.58	-	1.25	0.92	-	K _{el} (h ⁻¹)	0.0138	0.0046	33.22	0.0135	0.0037	27.39	T _{1/2,el} (h)	54.28	13.75	25.34	54.56	12.27	22.50
Parameters	Test (Letrozole (A))			Reference (Femara (B))																																																											
	Mean	SD	CV (%)	Mean	SD	CV (%)																																																									
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1585.58	375.28	23.67	1598.60	381.09	23.84																																																									
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	1688.81	417.11	24.70	1701.45	419.12	24.63																																																									
C _{max} (ng/mL)	36.96	8.61	23.31	37.78	8.53	22.58																																																									
T _{max} (h)	1.84	1.15	62.58	1.42	0.70	48.99																																																									
T _{max} * (h)	1.50	0.58	-	1.25	0.92	-																																																									
K _{el} (h ⁻¹)	0.0138	0.0046	33.22	0.0135	0.0037	27.39																																																									
T _{1/2,el} (h)	54.28	13.75	25.34	54.56	12.27	22.50																																																									
21. Результати безпеки	<p>Про 35 побічних явищ, що виникли під час лікування, повідомляли 15 з 22 суб'єктів, які отримували принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Про 17 побічних явищ повідомляли 52,4% (n = 11) з 21 суб'єкта, які отримували лікування тестовим препаратом, та про 18 побічних явищ повідомляли 42,9% (n = 9) з 21 суб'єкта, які отримували лікування референтним препаратом. З 35 повідомлених побічних явищ 29 оцінювали як легкі, а 5 - як середні. Тяжкість однієї побічної події була невідома. З 35 повідомлених побічних явищ зв'язок з отримуваною терапією у 24 випадках оцінювались як «можливі», у 1 - як «віддалений» та у 10 - як «не пов'язані». Не було зареєстровано жодної серйозної побічної події. Після завершення клінічної частини дослідження лабораторні тести підтвердили відсутність значних змін у стані здоров'я випробовуваних.</p>																																																														
22. Висновок (заключення)	Летрозол Дженефарм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 2,5 мг летрозолу, та Femara® 2.5 mg film-coated tablets, можна вважати біоеквівалентними																																																														

Повноважний представник

