


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):	<b>ЛЕТРОЗОЛ-ВІСТА АС</b>				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
2) проведені дослідження	о	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
Власні доклінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генериком із доведеною біоеквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу ФЕМАРА®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг (згідно вимог 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 затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460).					
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) <u>Гаврилко О.А.</u> (П. І. Б.)




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)	<b>ЛЕТРОЗОЛ-ВІСТА АС</b>			
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія			
3. Виробник	Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Однодозове, рандомізоване, перехресне з двома періодами дослідження біоеквівалентності таблеток Летрозолу 2,5 мг, вкритих плівковою оболонкою, виробництва Сінтон Хіспанія, С.Л. та таблеток ФЕМАРА® 2,5 мг, вкритих плівковою оболонкою у здорових добровольців чоловічої статі. <b>номер дослідження:</b> SC02706			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1, біоеквівалентність			
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна частина: 11.02. 2007 – 07.04. 2007 Аналітична частина: 16.04.2007 – 23.04.2007 Статистична частина: 24.04.2007 – 26.04.2007			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Клінічна частина: Ірландія Аналітична частина: Чеська Республіка			
9. Кількість досліджуваних	28			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було оцінити фармакокінетичні параметри та порівняти біодоступність досліджуваного лікарського засобу (летрозол, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 2,5 мг) та референтного лікарського засобу, використовуючи рандомізоване, перехресне з двома періодами дослідження.			

11. Дизайн клінічного випробування	Однодозове, рандомізоване, перехресне з двома періодами дослідження.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки кавказьської національності у віці від 18 до 50 років, з індексом маси тіла (ІМТ) $< 30 \text{ кг} / \text{м}^2$ з клінічно нормальним медичним анамнезом, результатами медичного огляду та лабораторних показників.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Летрозол-Віста АС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг, виробництва Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія. Спосіб застосування: перорально.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ФЕМАРА®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг, виробництва Новартіс Фарма АГ, Швейцарія. Спосіб застосування: перорально.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні критерії для оцінки: <u>Первинні параметри:</u> ln-трансформовані $AUC_{0-t}$ , $AUC_{0-\infty}$ та $C_{\max}$ <u>Вторинні параметри:</u> нетрансформовані $AUC_{0-t}$ , $AUC_{0-\infty}$ , $C_{\max}$ , $T_{\max}$ , $k_{el}$ , $T_{1/2}$ ln-трансформовані ( $C_{\max} / AUC_{0-\infty}$ )
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища, лабораторний скринінг до та після дослідження та моніторинг життєвих показників.
18. Статистичні методи	ANOVA проведена на log-трансформованих даних $C_{\max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-\infty}$ для летрозолу, включаючи лікування, послідовність, період та суб'єктів вкладених в послідовність як фактори. Рівень значущості $\alpha=0,05$ використовувався для перевірки ефектів лікування, періоду та послідовності. Точкова оцінка скоригованої різниці між середніми значеннями лікування та відповідними 90 довірчими інтервалами була отримана з використанням LSMEANS показників у SAS PROC GLM по log-трансформованим даним. Антилогарифми точкової оцінки та її довірчий інтервал були розраховані, щоб отримати точкову оцінку та відповідний їй довірчий інтервал для відношення середньої геометричної величини між досліджуваним та референтним препаратами на вихідній шкалі. Розраховані внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації ( $CV_{res}$ ) та статистична потужність. Проведено непараметричну статистичну оцінку для $T_{\max}$ .



19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові чоловіки кавказьської національності у віці від 18 до 50 років, з індексом маси тіла (ІМТ) < 30 кг / м <sup>2</sup> .
20. Результати ефективності	Біоеквівалентність між досліджуваним та референтним препаратами була доведена на основі допустимих значень 90% довірчого інтервалу в межах 80,00-125,00%.
21. Результати безпеки	<p>Були повідомлення про 22 побічні реакції легкого ступеню тяжкості та 1 побічну реакцію середнього ступеню тяжкості у 15 суб'єктів. 8 побічних реакцій у 7 суб'єктів виникли після прийому досліджуваного препарату і 15 побічних реакцій у 11 суб'єктів виникли після прийому референтного препарату.</p> <p>6 побічних реакцій легкого ступеню тяжкості дослідник вважав, що вони, можливо, пов'язані з досліджуваними препаратами (1 з досліджуваним препаратом та 5 з референтним препаратом). Була 1 серйозна побічна реакція середнього ступеню тяжкості на 11 день після лікування у й суб'єкта.</p> <p>Загальна оцінка лабораторних результатів не продемонструвала значущих змін або тенденцій між скринінгом та кінцевим дослідженням. Виявляється, що досліджуваний препарат безпечний і добре переноситься здоровими добровольцями у наведеній дозі.</p>
22. Висновок (заключення)	Дослідження було завершено згідно протоколу. Біоеквівалентність була продемонстрована між таблетками Летрозолу 2,5 мг, вкритих плівковою оболонкою та таблетками ФЕМАРА® 2,5 мг, вкритих плівковою оболонкою у здорових суб'єктів чоловічої статі.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) Гаврилко О.А. (П.І.Б.)</p>