

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):	Анастрозол Дженефарм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 1 мг анастрозолу
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <b>ні</b> 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
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



(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)	Анастрозол Дженефарм, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 1 мг анастрозолу
2. Заявник	Дженефарм С.А., Греція
3. Виробник	Дженефарм С.А., Греція
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> 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 Анастрозолу 1 мг та Арімідексу 1 мг (референтний продукт) у здорових добровольців в умовах натщесерце
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	З 15.03.2009 по 12.04.2009

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована: 20 фактична: 20
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти швидкість та ступінь всмоктування таблеток Анастрозол, Греція, та Arimidex, AstraZeneca UK Limited, Великобританія, 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 здоровими жінками у постменопаузі у віці $\geq 35$ та $\leq 70$ років; індекси маси тіла $\geq 19,0$ та $< 32,0$ кг / м <sup>2</sup> . Усі суб'єкти повинні бути 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 <sup>2</sup> ]), вимірювання життєво важливих показників, ЕКГ з 12 відведеннями, фізикальне обстеження, скринінг препарату з сечею, концентрація естрадіолу (виконана до першого введення досліджуваного препарату на сеансі скринінгу) або принаймні через тиждень після відміни гормональної замісної терапії, коли це можливо), та клінічних лабораторних тестів (гематологія, біохімія, аналіз сечі, вірус імунодефіциту людини, антитіла до гепатиту С та поверхневий антиген гепатиту В).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Анастрозол, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 1 мг анастрозолу
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Arimidex®, 1mg film-coated tablets, AstraZeneca
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	$C_{max}$ , $T_{max}$ , $t_{1/2\ el}$ , $K_{el}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-\infty}$

17. Критерії оцінки безпеки	Побічні ефекти та стандартні лабораторні оцінки.																																																																																									
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика:</p> <p>Параметрична модель <math>C_{max}</math>, <math>T_{max}</math>, <math>t_{1/2\text{el}}</math>, <math>K_{el}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math>;</p> <p>геометричні довірчі інтервали для <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math>;</p> <p>непараметричний тест (Wilcoxon) для <math>T_{max}</math>;</p> <p>Фактори в моделі ANOVA: послідовність, суб'єкт у послідовності, період та лікування;</p> <p>Ln-трансформовані параметри: <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math>.</p> <p>Критерії біоеквівалентності анастразолу:</p> <p>90% геометричні довірчі інтервали відношення (A / B) середніх значень найменших квадратів від ANOVA ln-перетворених <math>AUC_{0-t}</math> і <math>C_{max}</math> повинні бути в межах від 80% до 125%.</p>																																																																																									
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки = 20 осіб, чоловіки = 0 осіб; вік $58 \pm 4$ років; ріст = $160.1 \pm 4.1$ м; вага = $68.8 \pm 5.7$ кг, ІМТ = $26.9 \pm 2.1$ кг / м <sup>2</sup> ; 16 осіб європейської раси, 1 особа негроїдної раси і 2 особи монголоїдної раси																																																																																									
20. Результати ефективності	<table border="1" data-bbox="507 1099 1410 1391"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameters</th> <th colspan="3">Test (Anastrozole (A))</th> <th colspan="3">Reference (Arimidex (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><math>AUC_{0-t}</math> (pg-h/mL)</td> <td>811990.34</td> <td>163097.01</td> <td>20.09</td> <td>821782.16</td> <td>177837.04</td> <td>21.64</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-inf}</math> (pg-h/mL)</td> <td>897317.17</td> <td>223062.11</td> <td>24.86</td> <td>912291.08</td> <td>243011.75</td> <td>26.64</td> </tr> <tr> <td><math>C_{max}</math> (pg/mL)</td> <td>18238.57</td> <td>2424.59</td> <td>13.29</td> <td>18462.17</td> <td>2609.25</td> <td>14.13</td> </tr> <tr> <td>Residual area (%)</td> <td>8.51</td> <td>4.57</td> <td>53.68</td> <td>8.81</td> <td>4.61</td> <td>52.35</td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}</math> (h)</td> <td>1.24</td> <td>0.38</td> <td>30.24</td> <td>1.38</td> <td>0.46</td> <td>33.54</td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}^*</math> (h)</td> <td>1.25</td> <td>0.38</td> <td>-</td> <td>1.25</td> <td>0.75</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td><math>K_{el}</math> (h<sup>-1</sup>)</td> <td>0.0154</td> <td>0.0035</td> <td>22.89</td> <td>0.0152</td> <td>0.0034</td> <td>22.58</td> </tr> <tr> <td><math>T_{1/2\text{el}}</math> (h)</td> <td>47.32</td> <td>10.90</td> <td>23.04</td> <td>47.91</td> <td>10.66</td> <td>22.24</td> </tr> </tbody> </table> <p>Співвідношення скорегованих середніх геометричних значень та 90 % довірчого інтервалу знаходяться в межах прийнятності 80-125 % для логарифмічно перетворених <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-120}</math>.</p> <table border="1" data-bbox="507 1559 1469 1744"> <thead> <tr> <th colspan="4">Anastrozole (A) vs Arimidex (B)</th> </tr> <tr> <th></th> <th><math>AUC_{0-t}</math></th> <th><math>AUC_{0-inf}</math></th> <th><math>C_{max}</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ratio<sup>1</sup></td> <td>99.09%</td> <td>98.76%</td> <td>98.90%</td> </tr> <tr> <td>90 % Geometric C.I.<sup>2</sup></td> <td>96.79 % to 101.45 %</td> <td>96.25 % to 101.34 %</td> <td>95.24 % to 102.69 %</td> </tr> <tr> <td>Intra-Subject CV</td> <td>4.28 %</td> <td>4.70 %</td> <td>6.87 %</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> Calculated using least-squares means according to the formula: <math>e^{(Anastrozole (A) - Arimidex (B)) \times 100}</math></p> <p><sup>2</sup> 90% Geometric Confidence Interval using ln-transformed data</p>	Parameters	Test (Anastrozole (A))			Reference (Arimidex (B))			Mean	SD	CV (%)	Mean	SD	CV (%)	$AUC_{0-t}$ (pg-h/mL)	811990.34	163097.01	20.09	821782.16	177837.04	21.64	$AUC_{0-inf}$ (pg-h/mL)	897317.17	223062.11	24.86	912291.08	243011.75	26.64	$C_{max}$ (pg/mL)	18238.57	2424.59	13.29	18462.17	2609.25	14.13	Residual area (%)	8.51	4.57	53.68	8.81	4.61	52.35	$T_{max}$ (h)	1.24	0.38	30.24	1.38	0.46	33.54	$T_{max}^*$ (h)	1.25	0.38	-	1.25	0.75	-	$K_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	0.0154	0.0035	22.89	0.0152	0.0034	22.58	$T_{1/2\text{el}}$ (h)	47.32	10.90	23.04	47.91	10.66	22.24	Anastrozole (A) vs Arimidex (B)					$AUC_{0-t}$	$AUC_{0-inf}$	$C_{max}$	Ratio <sup>1</sup>	99.09%	98.76%	98.90%	90 % Geometric C.I. <sup>2</sup>	96.79 % to 101.45 %	96.25 % to 101.34 %	95.24 % to 102.69 %	Intra-Subject CV	4.28 %	4.70 %	6.87 %
Parameters	Test (Anastrozole (A))			Reference (Arimidex (B))																																																																																						
	Mean	SD	CV (%)	Mean	SD	CV (%)																																																																																				
$AUC_{0-t}$ (pg-h/mL)	811990.34	163097.01	20.09	821782.16	177837.04	21.64																																																																																				
$AUC_{0-inf}$ (pg-h/mL)	897317.17	223062.11	24.86	912291.08	243011.75	26.64																																																																																				
$C_{max}$ (pg/mL)	18238.57	2424.59	13.29	18462.17	2609.25	14.13																																																																																				
Residual area (%)	8.51	4.57	53.68	8.81	4.61	52.35																																																																																				
$T_{max}$ (h)	1.24	0.38	30.24	1.38	0.46	33.54																																																																																				
$T_{max}^*$ (h)	1.25	0.38	-	1.25	0.75	-																																																																																				
$K_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	0.0154	0.0035	22.89	0.0152	0.0034	22.58																																																																																				
$T_{1/2\text{el}}$ (h)	47.32	10.90	23.04	47.91	10.66	22.24																																																																																				
Anastrozole (A) vs Arimidex (B)																																																																																										
	$AUC_{0-t}$	$AUC_{0-inf}$	$C_{max}$																																																																																							
Ratio <sup>1</sup>	99.09%	98.76%	98.90%																																																																																							
90 % Geometric C.I. <sup>2</sup>	96.79 % to 101.45 %	96.25 % to 101.34 %	95.24 % to 102.69 %																																																																																							
Intra-Subject CV	4.28 %	4.70 %	6.87 %																																																																																							
21. Результати безпеки	Про 53 побічні ефекти, що виникли під час лікування, повідомляли 11 з 20 суб'єктів, які отримували принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Розподіл за групами лікування такий: 33 побічних ефекта, про які повідомили 30,0% (n = 6) з 20 суб'єктів, які отримували лікування досліджуваним препаратом, та 20 побічних ефектів, про які повідомляло 40,0% (n = 8) з 20 суб'єктів, які отримували лікування																																																																																									

	<p>референтним препаратом. Найчастіше повідомлялося про такі побічні ефекти: "головний біль" і "нудота", про які повідомляли 25,0% (n = 5) суб'єктів, і "діарея", про які повідомляли 20,0% (n = 4) суб'єктів. З 53 повідомлених побічних ефектів, 38 були оцінені як легкі, 14 - як помірні, а 1 - як важкий. З 53 повідомлених побічних ефектів зв'язок з застосуванням препарату у 6-ти оцінювались як "ймовірно", 41 - як "можливий", 1 - як "віддалений" і 5 - як "не пов'язаний". Під час цього дослідження не повідомлялося про смерть, серйозні або значні побічні явища. Після завершення клінічної частини дослідження лабораторні тести підтвердили відсутність істотних змін у стані здоров'я випробовуваних.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Анастрозол 1 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою та Arimidex®, 1mg film-coated tablets, можна вважати біоеквівалентними</p>

Повноважний  
представник

(підпис)

Римар М.В.



**вих. № 246 від 16.08. 2022 р.**

**Директору  
Державного експертного центру  
МОЗ України  
Михайлу БАБЕНКУ**

**ЛИСТ**

ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА», Україна висловлює Вам свою повагу та щодо лікарського засобу:

Назва:	<b>Псотріол®</b>
Форма випуску	мазь, 50 мкг/г/0,5 мг/г, по 30 г у тубі, по 1 тубі у пачці
Виробник:	мібе ГмбХ Арцнайміттель, Німеччина
Заявник:	ТОВ "МІБЕ УКРАЇНА", Україна
Процедура:	Реєстрація
Номер заявки	239529-20/В-94

повідомляє про наступне.

Ми не заперечуємо опублікування звіту про доклінічні дослідження та звіту про клінічні випробування для вищезазначеного лікарського засобу на офіційному сайті МОЗ.

**З повагою,  
фахівець із стандартизації, сертифікації та якості  
ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА»**



**Марія НЕЧАЙ**

Людмила Майстренко 066 915 78 97  
liudmyla.maistrenkoi@dermapharm.com



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

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Псотріол® мазь, 50 мкг/г/0,5 мг/г
2. Заявник	ТОВ «МІБЕ Україна»
3. Виробник	АМКАФАРМ Фамесьютікел ГмбХ, Німеччина (AMCAPHARM Pharmaceutical GmbH, Germany)  мібе ГмбХ Арцнайміттель, Німеччина (mibe GmbH Arzneimittel, Germany)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так    ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	<p>A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group phase III study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of a generic calcipotriol-betamethasone ointment formulation compared to Daivobet® and vehicle in the treatment of adult patients with chronic stable plaque psoriasis.</p> <p>16-02/CalciBet-S (Sponsor) / CDD16001 (CRO) EudraCT: 2016-001568-12</p> <p>Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження III фази, яке проводиться у паралельних групах, з метою порівняння ефективності, безпеки та переносимості генеричного лікарського засобу кальципотріол-бетаметазонової мазі порівняно з Daivobet® та плацебо для лікування дорослих пацієнтів із хронічним стабільним бляшковим псоріазом.</p> <p>16-02/CalciBet-S (замовник клінічного</p>

	дослідження) / CDD16001 (підрядна дослідницька організація) База даних EudraCT: 2016-001568-12
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	з 17 листопада 2016 року по 04 травня 2017 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Болгарія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 411 фактична: 439
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основною метою цього випробування було продемонструвати, що місцеве лікування генеричним лікарським засобом кальципотріол-бетаметазоновою маззю є терапевтично еквівалентним лікуванню хронічного стабільного бляшкового псоріазу оригінальною маззю Daivobet<sup>®</sup>, що визначається зменшенням індексу тяжкості ураження псоріазом (PASI) за модифікованою шкалою у процентному вираженні.</p> <p>Вторинними цілями цього випробування було:</p> <p>продемонструвати, що місцеве лікування генеричним лікарським засобом кальципотріол-бетаметазоновою маззю перевершує ефективність плацебо для лікування хронічного стійкого бляшкового псоріазу, що визначається зменшенням індексу тяжкості ураження псоріазом (PASI) за модифікованою шкалою у процентному вираженні.</p> <p>оцінити рівень безпеки та місцевої переносимості генеричного лікарського засобу кальципотріол-бетаметазонової мазі порівняно з оригінальним лікарським засобом Daivobet<sup>®</sup> та плацебо.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження, яке проводиться у паралельних групах
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пацієнти чоловічої чи жіночої статі <math>\geq 18</math> років.</li> <li>• Клінічний діагноз хронічного стійкого (мінімум 6 місяців) бляшкового псоріазу, що піддається місцевому лікуванню, з ураженням рук та/або ніг та/або тулуба (але виключаючи</li> </ul>

	<p>обличчя, шкіру голови, геніталії та інтертригінозні ділянки).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Псоріаз, що вражає менше 30% площі поверхні тіла (ППТ).</li> <li>• Модифікована шкала визначення індексу тяжкості ураження псоріазом від <math>\geq 5</math> до <math>\leq 15</math> на етапі включення в дослідження.</li> <li>• Перед початком рандомізації пацієнтки репродуктивного віку повинні мати негативний тест на вагітність, а також надати свою згоду на використання відповідного методу контрацепції під час дослідження.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Кальципотріол-бетаметазонова мазь для місцевого застосування, 50 мкг/г кальципотріолу моногідрату, 0,5 мг/г бетаметазону дипропіонату
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Daivobet <sup>®</sup> ointment, dermal, 50 µg/g calcipotriol monohydrate, 0.5 mg/g betamethasone dipropionate
15. Супутня терапія	<p>Супутні лікарські засоби дозволялися в разі відсутності підозри, що вони можуть мати будь-який вплив на оцінку ефективності ЛЗ в цьому дослідженні. Було визнано, що наступні засоби мають вплив на оцінку, і тому їхнє використання було заборонене:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Місцева протипсоріатична терапія (зокрема ретиноїди та кортикостероїди місцевого застосування, аналоги вітаміну D, саліцилова кислота, антралін, дьоготь), за винятком досліджуваного лікарського засобу,</li> <li>• Системні кортикостероїди,</li> <li>• Системна протипсоріатична терапія (наприклад, ацитретин, алефафцепт, етанерцепт, інфліксимаб, ефалізумаб, адалімумаб, псорален + УФ-А)</li> <li>• Імунодепресивні засоби (наприклад, такролімус, пімекролімус),</li> <li>• Хіміотерапія, променева терапія, УФ-В терапія, фототерапія,</li> <li>• Системні антибіотики або системні протизапальні засоби,</li> <li>• Вживання добавок кальцію в дозуванні більше 400 МО/добу вітаміну D або аналогів вітаміну D,</li> <li>• Прийом або зміна супутнього лікарського засобу, що не є протипсоріатичним, який може впливати на псоріаз (наприклад, бета-блокатори, солі літію, інгібітори АПФ),</li> <li>• Прийом або зміна супутнього лікарського засобу, який може впливати на обмін кальцію</li> </ul>

	<p>(наприклад, антациди, тiazидні та/або петлеві діуретики, протиепілептичні засоби),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вертикальний солярій, лампи сонячного світла або джерела ультрафіолетового світла, застосування яких допускаються без направлення від лікаря,</li> <li>• Засоби для місцевого застосування, крім призначеної терапії (зокрема зволожуючі засоби, креми, мазі, лосьйони та порошки)</li> </ul>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><u>Первинна змінна ефективності:</u></p> <p>Середнє значення зміни у відсотках початкового показника за модифікованою шкалою визначення PASI наприкінці 4 тижня</p> <p><u>Вторинні змінні ефективності:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Середнє значення зміни у відсотках початкового показника за модифікованою шкалою визначення PASI наприкінці 1 тижня.</li> <li>• Частка пацієнтів зі зниженням за модифікованою шкалою оцінки індексу PASI &gt; понад 75% між початковим показником та кінцем тижня (пацієнт з терапевтичним ефектом).</li> <li>• Частка пацієнтів зі зниженням за модифікованою шкалою оцінки індексу PASI &gt; 50% між початковим показником та кінцем 4 тижня.</li> <li>• Середнє значення зміни у відсотках початкового показника в IPGA (загальна оцінка псоріазу дослідником) наприкінці першого тижня та 4 тижня.</li> <li>• Середнє значення зміни у відсотках початкового показника в PPGA (загальна оцінка псоріазу пацієнтом) наприкінці 1 та 4 тижня.</li> <li>• Частка пацієнтів з контрольованим перебігом захворювання (визначеним як "шкіра чиста" або "шкіра майже чиста") в IPGA наприкінці 4 тижня.</li> <li>• Частка пацієнтів з контрольованим перебігом захворювання (визначеним як "шкіра чиста" або "шкіра майже чиста") в PPGA наприкінці 4 тижня.</li> <li>• Середнє значення зміни у відсотках початкового показника ППТ (площа поверхні тіла), ураженого псоріазом, наприкінці 1 тижня та 4 тижня.</li> </ul>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Місцева переносимість: тип, кількість (частота) і тяжкість побічних реакцій на ураження/ризик</li> </ul>

	<p>(визначається як шкірне ПЯ з мінімально можливим зв'язком із застосуванням досліджуваного засобу) наприкінці 1-го тижня (візит 3), 4-го тижня (візит 4) і подальшого спостереження (візит 5).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна рівня кальцію, скорегованого альбуміном у сироватці крові від початкового рівня (візит 2) до кінця 4го тижня (закінчення лікування; візит 4).</li> <li>• Зміна загальної кількості кортизолу, що виділяється з сечею протягом 24 годин від початкового рівня (візит 2) до кінця 4-го тижня (закінчення лікування; візит 4).</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Ефективність генеричного лікарського засобу кальципотріол-бетаметазонової мазі продемонструвала наступне:</p> <p>а) переваги досліджуваного засобу над плацебо та</p> <p>б) терапевтичну еквівалентність порівняно з маззю Daivobet®.</p> <p>Була прийнята загальна (за результатами дослідження) частота помилок першого роду <math>\alpha=0,05</math> (двосторонній критерій). Оскільки твердження, що підтверджує ефективність, вимагає відхилення нульових гіпотез обох критеріїв, коригування коефіцієнту частоти локальних помилок першого роду не передбачалося.</p> <p>Для вимірювання первинного показника ефективності, середнього значення зміни у відсотках відповідно до модифікованої шкали оцінки індексу PASI між початковим рівнем та кінцем 4-го тижня фази лікування у подвійному сліпому режимі, був проведений аналіз коваріації (ANCOVA), де засіб лікування та середня точка виступали в якості факторів, а початкова шкала оцінки індексу PASI - в якості коваріату.</p> <p>Рішення щодо терапевтичної еквівалентності ґрунтувалося на двох односторонніх критеріях щодо нижньої та верхньої меж діапазону еквівалентності, причому кожен з критеріїв мав коефіцієнт частоти локальних помилок першого роду <math>\alpha=0,025</math>, при використанні межі еквівалентності <math>\pm 10\%</math> балів (абсолютне значення) в первинній кінцевій точці ефективності. Процедура була еквівалентна обчисленню двостороннього довірчого інтервалу для визначення різниці первинного параметра ефективності при еталонному та експериментальному лікуванні на основі двоетапних середніх значень моделі</p>

	<p>ANCOVA.</p> <p>Усі інші статистичні тести мали досліджуваний характер.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Пацієнтів чоловічої статі було більше (55,9%), ніж жіночої (44,1%).</p> <p>Вік пацієнтів коливався від 18 до 79 років, у середньому складав 49,8 років.</p> <p>Окремі значення індексу маси тіла (ІМТ) становили від 15,2 до 46,7 кг/м<sup>2</sup>. Середнє значення становило 27,9 кг/м<sup>2</sup>.</p> <p>Етнічну приналежність всіх пацієнтів визначили як європейську.</p>
20. Результати ефективності	<p>Підтверджуючий аналіз первинної кінцевої точки порівняння досліджуваного лікування із застосуванням референтного лікарського засобу у пацієнтів, які пройшли лікування за протоколом (PPS), показав, що досліджуваний засіб є еквівалентним референтному засобу (Daivobet<sup>®</sup>), оскільки нульові гіпотези можна було б відкинути відповідно до межі еквівалентності <math>\pm 10\%</math> балів (абсолютне значення) (95% ДІ: -2,89 - 4,76).</p> <p>Підтверджуючий аналіз первинної кінцевої точки порівняння досліджуваного лікування із лікуванням із застосуванням референтного лікарського засобу, проведений у повній вибірці (FAS), показав, що досліджуваний засіб є еквівалентним референтному засобу (Daivobet<sup>®</sup>), оскільки нульові гіпотези можна було б відкинути відповідно до межі еквівалентності <math>\pm 10\%</math> балів (абсолютне значення) (95% ДІ: -1,12 - 6,81).</p> <p>Підтверджуючий аналіз первинної кінцевої точки порівняння досліджуваного лікування із застосуванням плацебо, проведений у повній вибірці (FAS), показав, що досліджуваний засіб перевершує плацебо, оскільки нульові гіпотези можна було б відкинути відповідно до межі еквівалентності (<math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>Результати, отримані для вторинних кінцевих точок, підтвердили терапевтичну еквівалентність досліджуваного засобу порівняно з референтним засобом та перевагу досліджуваного засобу над плацебо.</p>
21. Результати безпеки	<p>У ході дослідження в 15 пацієнтів спостерігалось 24 побічні явища/реакції на лікування, 16 загальних побічних явищ (ПЯ) і 8 шкірних ПЯ. 3</p>

	<p>них 2 ПЯ [у 2 пацієнтів (1 операція на хребті; 1 нестабільна стенокардія)] були оцінені як серйозні. Одного хворого виключено зі складу осіб, що проходили випробування, через небажану реакцію. Випадків смерті не зафіксовано.</p> <p>У ході випробування четверо пацієнтів відчували 6 шкірних побічних явищ/реакцій, що мають хоча б мінімальний зв'язок із досліджуваним засобом (1 ПЯ в 1 пацієнта, який отримував досліджуваний засіб, 4 ПЯ у 2 пацієнтів, які отримували референтний засіб, та 1 ПЯ в 1 пацієнта, що отримував плацебо). Усі хворі з негативними проявами, що мають хоча б мінімальний зв'язок із досліджуваним засобом, повністю одужали.</p> <p>Оцінка параметрів безпеки (зміна рівня кальцію, скорегованого на рівень альбуміну в сироватці крові, зміна загальної кількості кортизолу, що виділяється з сечею протягом 24 годин, результати клінічного обстеження, лабораторного обстеження та показники життєдіяльності) не давали жодних підстав для занепокоєння щодо безпеки.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Випробування показало терапевтичну еквівалентність досліджуваного засобу в порівнянні з референтним продуктом та перевагу досліджуваного засобу над плацебо в дорослих пацієнтів із хронічним стійким бляшковим псоріазом, не давали жодних підстав для занепокоєння щодо безпеки.</p>

Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення)

ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА»



(підпис)

Нечай М. П.

(П. І. Б.)

	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):	Псотріол® мазь, 50 мкг/г/0,5 мг/г
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так      ні <input checked="" type="checkbox"/>  Заявник не зобов'язаний надавати результати доклінічних досліджень для гібридного лікарського засобу, оскільки наводяться посилання на дані референтного лікарського засобу
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: in vitro	
in vivo (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	

Представник заявника  
(власника  
реєстраційного  
посвідчення)

ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА»



(підпис)

Нечай М. П.

(П.І.Б.)