

## Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<b>Екземестан-Віста АС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг</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 Аромазін® 25 мг таблетки, вкриті оболонкою (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>Співак В.В.</u> (П.І.Б.)




## Звіт про клінічне випробування №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>Екземестан-Віста АС, таблетки, вкриті плівковою, по 25 мг</b>				
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія				
3. Виробник	Ремедіка Лтд, Кіпр				
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	Порівняльне, рандомізоване, триперіодне, дворазове лікування, трипослідовне, відкрите, напівповторне перехресне дослідження біоеквівалентності таблеток вкритих плівковою оболонкою Екземестану 25 мг (Remedica Ltd, Кіпр) та таблеток вкритих оболонкою Аромазину 25 мг (Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ, Велика Британія) у здорових жінок у період постменопаузи після прийому їжі.				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	Період 1: з 12.03.2015 – 18.03.2015 Період 2: 26.03.2015 – 01.04.2015 Період 2: 09.04.2015 -15.04.2015				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Йорданія				
9. Кількість досліджуваних	запланована: 39 фактична: 34				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності між тестованим продуктом та референтним продуктом				

11. Дизайн клінічного випробування	Порівняльне, рандомізоване, триперіодне, дворазове лікування, трипослідовне, відкрите, напівповторне перехресне дослідження біоеквівалентності
12. Основні критерії включення	Здорові, арабсько змішана шкіра & середземноморські добровольці, віком від 40 до 65 років, індекс маси тіла від 18,5 до 33,0**кг/м <sup>2</sup> включно, із мінімальною вагою 50 кг, некурці або курці, як палить мало (не більше 10 сигарет на день)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Екземестан 25 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою (виробництва Ремедіка Лтд, Кіпр)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Аромазін 25 мг таблетки вкриті оболонкою (виробництва Файзер Італія С.р.І, Італія)
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Розрахунок всіх фармакокінетичних параметрів базувався на фактичному часі забору крові та наведені наступні фармакокінетичні параметри.</p> <p>Фармакокінетичні параметри:</p> <p><math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0 \rightarrow last}</math>, <math>AUC_{0 \rightarrow inf}</math>, <math>K_e</math>, <math>T_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>MRT_{inf}</math> та залишкова площа (%).</p> <p>Параметри біоеквівалентності:</p> <p><math>C_{max}</math> Ratio, <math>AUCR_{ratio}</math></p> <p>Допустимі межі 90%-ного довірчого інтервалу параметрів <math>AUC_{0-144}</math> та <math>C_{max}</math> для співвідношення досліджуваного та референтного лікарських засобів відповідно до протоколу та отриманих результатів внутрішньосуб'єктної варіабельності параметра <math>C_{max}</math>.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища, лабораторне обстеження, фізичне обстеження, ЕКГ дослідження та основні фізіологічні показники.



<p>18. Статистичні методи</p>	<p>ANOVA (дисперсійний аналіз) та 90% довірчі інтервали для Ln-трансформованих даних C<sub>max</sub>, AUC 0→inf, AUC 0→last буде зазначено у звітах.</p>																																																																																																													
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові, арабсько змішана шкіра &amp; середземноморські жінки, віком від 40 до 65 років, індекс маси тіла від 18,5 до 33,0** кг/м<sup>2</sup>.</p>																																																																																																													
<p>20. Результати ефективності</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="7">Summary conclusion for Exemestane</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Efficacy Results Summary</th> <th rowspan="2">Parameters (Unit)</th> <th colspan="2">Test Exemestane 25 mg Film Coated tablets</th> <th colspan="3">Reference AROMASIN 25 mg Coated tablets</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">As Geometric Means (ranges) for C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-∞</sub> and AUC<sub>0-t</sub></td> <td>C<sub>max</sub> (ng/ml)</td> <td>27.776</td> <td></td> <td>29.961</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>7.288</td> <td>74.704</td> <td>11.415</td> <td>81.720</td> <td></td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-∞</sub> (ng·hr/ml)</td> <td>75.046</td> <td></td> <td>72.525</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>25.764</td> <td>150.795</td> <td>25.723</td> <td>145.564</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">As means (ranges) for T<sub>max</sub> and t<sub>1/2</sub></td> <td>AUC<sub>0-t</sub> (ng·hr/ml)</td> <td>87.368</td> <td></td> <td>85.067</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>29.773</td> <td>164.318</td> <td>30.001</td> <td>166.005</td> <td></td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub> (hr)</td> <td>1.17</td> <td></td> <td>1.17</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>0.50</td> <td>4.00</td> <td>0.50</td> <td>4.00</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Bioequivalence Results Summary</td> <td>t<sub>1/2</sub> (hr)</td> <td>14.30</td> <td></td> <td>11.10</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>2.39</td> <td>39.20</td> <td>2.16</td> <td>55.41</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Parameter</td> <td>Point Estimate (ratio of geometric means)</td> <td>Lower Limit %</td> <td>Upper Limit %</td> <td>CV%</td> <td>CV%</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Bioequivalence Results Summary</td> <td>AUC<sub>0-∞</sub></td> <td>102.26</td> <td>97.20</td> <td>107.59</td> <td>14.55</td> <td>12.49</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-t</sub></td> <td>102.93</td> <td>97.10</td> <td>109.11</td> <td>16.75</td> <td>13.37</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub></td> <td>93.06</td> <td>83.07</td> <td>104.26</td> <td>33.26</td> <td>30.78*</td> </tr> </tbody> </table>	Summary conclusion for Exemestane							Efficacy Results Summary	Parameters (Unit)	Test Exemestane 25 mg Film Coated tablets		Reference AROMASIN 25 mg Coated tablets										As Geometric Means (ranges) for C <sub>max</sub> and AUC <sub>0-∞</sub> and AUC <sub>0-t</sub>	C <sub>max</sub> (ng/ml)	27.776		29.961				7.288	74.704	11.415	81.720		AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/ml)	75.046		72.525				25.764	150.795	25.723	145.564		As means (ranges) for T <sub>max</sub> and t <sub>1/2</sub>	AUC <sub>0-t</sub> (ng·hr/ml)	87.368		85.067				29.773	164.318	30.001	166.005		T <sub>max</sub> (hr)	1.17		1.17				0.50	4.00	0.50	4.00		Bioequivalence Results Summary	t <sub>1/2</sub> (hr)	14.30		11.10				2.39	39.20	2.16	55.41		Parameter	Point Estimate (ratio of geometric means)	Lower Limit %	Upper Limit %	CV%	CV%	Bioequivalence Results Summary	AUC <sub>0-∞</sub>	102.26	97.20	107.59	14.55	12.49	AUC <sub>0-t</sub>	102.93	97.10	109.11	16.75	13.37	C <sub>max</sub>	93.06	83.07	104.26	33.26	30.78*
Summary conclusion for Exemestane																																																																																																														
Efficacy Results Summary	Parameters (Unit)	Test Exemestane 25 mg Film Coated tablets		Reference AROMASIN 25 mg Coated tablets																																																																																																										
As Geometric Means (ranges) for C <sub>max</sub> and AUC <sub>0-∞</sub> and AUC <sub>0-t</sub>	C <sub>max</sub> (ng/ml)	27.776		29.961																																																																																																										
		7.288	74.704	11.415	81.720																																																																																																									
	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/ml)	75.046		72.525																																																																																																										
		25.764	150.795	25.723	145.564																																																																																																									
As means (ranges) for T <sub>max</sub> and t <sub>1/2</sub>	AUC <sub>0-t</sub> (ng·hr/ml)	87.368		85.067																																																																																																										
		29.773	164.318	30.001	166.005																																																																																																									
	T <sub>max</sub> (hr)	1.17		1.17																																																																																																										
		0.50	4.00	0.50	4.00																																																																																																									
Bioequivalence Results Summary	t <sub>1/2</sub> (hr)	14.30		11.10																																																																																																										
		2.39	39.20	2.16	55.41																																																																																																									
	Parameter	Point Estimate (ratio of geometric means)	Lower Limit %	Upper Limit %	CV%	CV%																																																																																																								
Bioequivalence Results Summary	AUC <sub>0-∞</sub>	102.26	97.20	107.59	14.55	12.49																																																																																																								
	AUC <sub>0-t</sub>	102.93	97.10	109.11	16.75	13.37																																																																																																								
	C <sub>max</sub>	93.06	83.07	104.26	33.26	30.78*																																																																																																								
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У цьому дослідженні як побічні реакції спостерігалися діарея, нудота, головний біль, високий кров'яний тиск, блювота, сухий кашель, головокружіння, високий рівень цукру в крові рівень цукру в крові та запаморочення. Не серйозні побічні реакції відбулися в цьому дослідженні.</p>																																																																																																													
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Це дослідження продемонструвало, що досліджуваний ЛЗ Екземестан 25 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою (Remedica Ltd, Кіпр) та референтний ЛЗ АРОМАЗИН 25 мг таблетки, вкриті оболонкою (Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ, Великобританія) були біоеквівалентними після одноразового перорального введення дози після прийому їжі.</p>																																																																																																													
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p style="text-align: center;">(підпис)    <u>Співак В.В.</u>                  (П. І. Б.)</p>																																																																																																													

оновлений 05.09.

Звіт про клінічне випробування №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>Екземестан-Віста АС, таблетки, вкриті плівковою, по 25 мг</b>				
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія				
3. Виробник	Ремедіка Лтд, Кіпр				
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	Одноцентрове, одноразове, відкрите рандомізоване 2-періодне перехресне дослідження для визначення біоеквівалентності двох лікарських засобів, що містять 25 мг екземестану, принаймні у 70 здорових жінок у період постменопаузи				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I				
7. Період проведення клінічного випробування	06.01.2009-26.03.2009				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Південна Африка				
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: не менше 70 Зараховано: 78 Вибули: 0 Припинені в участі дослідження: 0 Виконано за протоколом: 78				



10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначення біоеквівалентності двох лікарських засобів, що містять 25 мг екземестану. Для цього порівнювали швидкість і ступінь всмоктування екземестану після прийому разової дози 25 мг двох препаратів після прийомі їжі.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, одноразове, відкрите рандомізоване 2-періодне перехресне дослідження, після прийому їжі
12. Основні критерії включення	Здорові жінки в постменопаузі не старше 75 років, маса тіла не менше 54,6 кг, некурці або курці, які палять (5-10 сигарет на день)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Екземестан 25 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою (виробництва Ремедіка Лтд, Кіпр)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Аромазін 25 мг таблетки вкриті оболонкою (виробництва Файзер Італія С.р.І, Італія)
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Порівняти швидкість та ступінь всмоктування екземестану з досліджуваного та реферетного лікарських засобів, наступні фармакокінетичні змінні були розраховані для кожного суб'єкта та лікарського засобу з використанням фактичних інтервалів відбору проб (щодо введення лікарських засобів):</p> <p>Первинні змінні:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Максимальна концентрація в плазмі (<math>C_{max}</math>).</li> <li>-Площа під парами даних «концентрація в плазмі – час», <math>[AUC (0-t_{last})]</math>, де <math>t_{last}</math> це час останньої визначеної концентрації.</li> <li>-Площа під парами даних концентрації в плазмі в залежності від часу з екстраполяцією до нескінченності <math>[AUC (0-\infty)]</math>.</li> </ul> <p>Вторинні змінні:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Час досягнення максимальної концентрації в плазмі (<math>T_{max}</math>).</li> <li>-Уявний кінцевий період напіврозпаду (<math>t_{1/2z}</math>)</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Загальний аналіз крові.



Клінічна хімія.  
Показники ФСГ та естрадіолу під час скринінгу.  
Вимірювання життєво важливих показників у дні перебування в клініці.  
Моніторинг несприятливих подій.  
Супутній прийом ліків.

18. Статистичні методи

Біоеквівалентність досліджуваного лікарського засобу та референтного лікарського засобу оцінювали на основі довірчих інтервалів для змінних  $C_{max}$ , AUC (0- $t_{last}$ ), AUC (0- $\infty$ ) для екземпстану по відношенню до загальноприйнятого діапазону біоеквівалентності від 80% до 125%.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Здорові жінки в постменопаузі не старше 75 років (включно)

20. Результати ефективності

Table 2-1 Summary of Pharmacokinetic Data for Exemestane  
(n = 78 ; Dose: 25 mg exemestane)

Aromasin™ (Reference product)		
Variable	Geometric mean (SD)	Range
$C_{max}$ (ng/mL)	23.530 (12.726)	7.150 - 69.600
AUC(0- $t_{last}$ ) (h ng/mL)	82.292 (23.502)	44.900 - 200.062
AUC(0- $\infty$ ) (h ng/mL)	87.587 (24.460)	49.154 - 205.852
Exemestane (Test product)		
Variable	Geometric mean (SD)	Range
$C_{max}$ (ng/mL)	21.432 (10.329)	8.480 - 70.100
AUC(0- $t_{last}$ ) (h ng/mL)	78.963 (23.933)	42.842 - 185.098
AUC(0- $\infty$ ) (h ng/mL)	84.187 (24.913)	46.793 - 191.538

Table 2-2 Summary of Statistical Analysis of Exemestane

Variable	Point estimate (%)	90% Confidence interval
$C_{max}$ (ng/mL)	91.08	(82.38 ; 100.70)
AUC(0- $t_{last}$ ) (h ng/mL)	95.96	(93.18 ; 98.81)
AUC(0- $\infty$ ) (h ng/mL)	96.12	(93.49 ; 98.82)

21. Результати безпеки

Table 2-3 Summary of Drug-related Adverse Events

Adverse event	Aromasin™ (Reference product)	Exemestane (Test product)
Headache	2	3
Dizziness	1	-
Dysgeusia	-	1
Back pain	1	2
Musculoskeletal pain	-	3
Arthralgia	1	-
Nausea	3	1
Dry mouth	-	1

No serious adverse events were reported or observed.

22. Висновок (заклучення)

Обидва лікарських засоба добре переносилися всіма суб'єктами під час лікування 25 мг екземестану на період лікування.  
Результати цього дослідження показують, що досліджуваний лікарський засіб є біоеквівалентним референтному лікарському засобу щодо швидкості та ступіня всмоктування екземестану.  
Таким чином, взаємозамінне використання досліджуваного та референтного лікарських засобів не повинно ставити під загрозу безпеку, ефективність та переносимість схем лікування екземестаном цими специфічними лікарськими засобами.

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)

