

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):	АЙВІАЛ, таблетки по 2,5 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генерик
2) проведені дослідження <input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати Доклінічні випробування не проводили тому, що заявлений на реєстрацію препарат є генериком у контексті статті 10.1 (a) (iii) Директиви 2001/83/ЄС щодо «лікарського засобу, по суті подібного до продукту, який отримав дозвіл у Співтоваристві щонайменше 10 років тому». Тому для нього проводили лише дослідження з біоеквівалентності, щоб продемонструвати подібність по суті з референтним препаратом.	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не стосується
2) вторинна фармакодинаміка	Не стосується
3) фармакологія безпеки	Не стосується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не стосується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не стосується
2) всмоктування	Не стосується
3) розподіл	Не стосується
4) метаболізм	Не стосується
5) виведення	Не стосується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не стосується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не стосується
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не стосується
2) токсичність у разі повторних введень	Не стосується
3) генотоксичність: in vitro	Не стосується
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не стосується
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	Не стосується

короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не стосується
додаткові дослідження	Не стосується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не стосується
ембріотоксичність	Не стосується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не стосується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не стосується
6) місцева переносимість	Не стосується
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Не стосується
імунотоксичність	Не стосується
дослідження механізмів дії	Не стосується
лікарська залежність	Не стосується
токсичність метаболітів	Не стосується
токсичність домішок	Не стосується
інше	Не стосується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Не стосується

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) Чайка Юрій Геннадійович (П. І. Б.)
--	--



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 № Mi0001-C103 від 28-01-2015

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АЙВІАЛ, таблетки по 2,5 мг
2. Заявник	Айкор Лайф Сайенсіз Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ценексі, Франція
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	Генерик
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	An open-label, single-centre, single-dose, two-treatment, randomised, four-period, two-sequence (TRTR-RTRT) crossover study to assess comparative bioavailability following administration of Tibolone 2.5 mg tablet (TEST - Mithra Pharmaceuticals S.A., Belgium) versus Liviella® 2.5 mg tablet (REFERENCE - MSD Sharp & Dohme GmbH, Germany) in healthy postmenopausal women under fasting conditions / Відкрите, одноцентрове, однодозове, двоетапне, рандомізоване чотириперіодне двопослідовне (TRTR-RTRT) перехресне дослідження для оцінки порівняльної біодоступності після застосування Tibolone 2,5 мг таблетки (випробувальний л.з. - Mithra Pharmaceuticals S.A. , Бельгія) порівняно з Liviella® 2,5 мг таблетки (референтний л.з. - MSD Sharp & Dohme GmbH, Німеччина) у здорових жінок у постменопаузальному періоді натщесерце Mi0001-C103 Eudra CT N° : 2014-002938-31 (ключове дослідження)

6. Фаза клінічного випробування	Біодоступність/Біоеквівалентність
7. Період проведення клінічного випробування	з 18-09-2014 по 17-11-2014
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Болгарія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 60 фактична: 56
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: оцінка порівняльну біоеквівалентність після прийому л.з. Tibolone 2.5 mg tablet (випробувальний л.з.) та Liviella® 2.5 mg (референтний л.з.), які приймали натще. Вторинні цілі: безпека: порівняти профіль безпеки випробувального та референтного л.з.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, одноцентрове, однодозове, двоетапне, рандомізоване, чотириперіодне, двопослідовне (TRTR-RTTR) кросоверне дослідження за дизайном. Періоди прийому були відокремлені від періоду вимивання не менше ніж 7-ма добами.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Невагітні білі жінки, які не годують груддю, віком від 45 до 65 років включно, які перебувають у постменопаузі. Це визначають як 12 місяців без менструації (не потрібне дослідження фолікулостимулюючого гормону [ФСГ]) або 6-12 місяців без менструації та ФСГ > 40 МО/л. 2. ІМТ у межах 18,5 та 30 кг/м² (включно). 3. Хороший фізичний, медичний та психічний стан, оцінений на основі історії хвороби та загального клінічного огляду. 4. Результати лабораторних досліджень (гематологія, клінічна хімія, аналіз сечі) у межах норми місцевої лабораторії або визнані дослідником неклінічно значущими. 5. Пацієнти з нормальним клінічним обстеженням або відхиленнями, які дослідник вважає неклінічно значущими. 6. Суб'єкти, які вільно надали власну письмову інформовану згоду. 7. Суб'єкти, доступні на весь період дослідження. 8. Некурці не менше 6 місяців. 9. Суб'єкти, які здатні суворо виконувати вказівки слідчої групи щодо процедур дослідження та виконувати вимоги протоколу.
13. Досліджуваний	Назва: Tibolone, 2.5 mg tablets Виробник: Ценексі, Франція (контрактний виробник компанії Мітра Фармасьюрикалз С.А.)

лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Дозування: 2,5 мг таблетки Шлях прийому: оральний Номер серії: P0449-2
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Назва: Liviella® 2.5 mg tablets Утримувач ліцензії на виробництво: MSD Sharp & Dohme GmbH, Німеччина Дозування: 2,5 мг таблетки Шлях прийому: оральний Номер серії: 1030088
15. Супутня терапія	Двадцять сім (27) випадків супутньої терапії було зареєстровано у 15 суб'єктів. Наступні супутні лікарські засоби приймали суб'єкти: у одному випадку карбомазепін, у одному - цефалексін, у одному - цефподоксін, у одному - гідратрин альфа, у одному левофлоксацин, у одному - лоперамід гідрохлорид та у двадцять одному - парацетамол. Тільки карбомазепін як індуктор CYP 3A4 прийняли як заборонений для цього дослідження. На додаток, один випадок супутньої терапії стався протягом дослідження. Супутнею терапією було «каст застосування». Це не було прийнято як заборонене для цього дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинними критеріями оцінки дослідження були аналізи фармакокінетичних параметрів, отриманих із концентрацій вихідної сполуки тиболону у плазмі крові у л.з. Tibolone, 2.5 mg tablets та Liviella® 2,5 mg. Первинними фармакокінетичними параметрами були: C _{max} та AUC _{0-t} , t _{1/2} , λ _z залишкові кількості.
17. Критерії оцінки безпеки	Критеріями оцінки безпеки дослідження були аналізи частоти побічних ефектів обох препаратів протягом дослідження. Також були оцінені фізикальні обстеження, гематологія, клінічна хімія, аналіз сечі, ЕКГ та показники життєвих показників.
18. Статистичні методи	Досліджуваний препарат порівнювали з препаратом порівняння засобами статистичного аналізу у відповідності до первинних ФК параметрів за допомогою аналізу дисперсій (ANOVA). ANOVA відповідний для чотириперіодного кросоверного дослідження, проводили на логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрах C _{max} та AUC _{0-t} , за допомогою загальної лінійної моделі (GLM). Статистична модель включала послідовність, період та формуляцію як фіксовані ефекти та суб'єкт поміщений в послідовність як випадковий ефект (Метод В). З представленої доповненням простої лінійної моделі включаючи послідовність, суб'єкт розміщений до послідовності, лікування та період як фактори фіксованого ефекту (Метод А). Точки оцінки та двосторонні 90% довірчі інтервали (ДІ) величин відношень середньо геометричних для досліджуваного препарату/препарату порівняння були представлені у таблицях.

	<p>Коли оцінка внутрішньосуб'єктного коефіцієнту варіації (CVWR) C_{max} для препарату порівняння перевищувала 30%, планували використовували середню біоеквівалентність з розширеними межами (ABEL).</p> <p>Ступінь розширення було визначено на основі внутрішньосуб'єктної варіабельності, отриманої у дослідженні біоеквівалентності зі застосуванням ABEL відповідно до рівняння: $[U, L] = 100 * \exp[\pm k * sWR]$, де:</p> <p>U - верхня межа допустимого діапазону; L - нижня межа допустимого діапазону; k - регуляторна константа встановлена на рівні 0,760; sWR - внутрішньосуб'єктне стандартне відхилення логарифмічно трансформованих величин C_{max} препарату порівняння.</p> <p>Можливість розширення допустимих критеріїв основана на високій внутрішньосуб'єктній варіабельності, що не впливає на AUC, де допустимий діапазон залишилась 80-125% незважаючи на варіабельність.</p> <p>Описову статистику представлено для вторинних ФК параметрів. SAS®, Version 9 використовували для всіх розрахунків.</p>																																																																												
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові білі жінки-добровольці віком від 45 до 65 років (включно), постменопаузальні, для курців, ІМТ у межах 18,5 та 30 кг/м² (включно), з хорошим фізичним, медичним та психічним здоров'ям на основі анамнезу, клінічних оглядів та лабораторні дослідження</p>																																																																												
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетичні результати: Таблиця 1 Фармакокінетичні параметри при лікуванні (необроблені дані)</p> <table border="1" data-bbox="510 1366 1420 1691"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр</th> <th colspan="3">Досліджуваний препарат</th> <th colspan="3">Препарат порівняння</th> </tr> <tr> <th>Середньо арифметична</th> <th>Стандартне відхилення</th> <th>CV (%) досл. пр.</th> <th>Середньо арифметична</th> <th>Стандартне відхилення</th> <th>CV (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC₀₋₄ (нг год/л)</td> <td>2503,31</td> <td>795,37</td> <td>31,77</td> <td>2988,13</td> <td>1052,63</td> <td>35,23</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/л)</td> <td>1414,84</td> <td>734,59</td> <td>51,92</td> <td>1712,27</td> <td>909,60</td> <td>53,12</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-inf} (нг год/л)</td> <td>2846,45</td> <td>908,08</td> <td>31,90</td> <td>3387,27</td> <td>1181,72</td> <td>34,89</td> </tr> <tr> <td>Залишкова площа (%)</td> <td>11,80</td> <td>6,43</td> <td>54,45</td> <td>11,56</td> <td>6,57</td> <td>56,81</td> </tr> <tr> <td>t_{max} (год)</td> <td>1,06</td> <td>0,60</td> <td>56,71</td> <td>1,03</td> <td>0,58</td> <td>56,32</td> </tr> <tr> <td>$t_{(max)}$ (год)*</td> <td>0,83</td> <td>0,58</td> <td></td> <td>0,83</td> <td>0,58</td> <td></td> </tr> <tr> <td>T_{1/2} (год)</td> <td>5,09</td> <td>2,05</td> <td>40,36</td> <td>5,22</td> <td>2,44</td> <td>46,80</td> </tr> <tr> <td>T_{1/2} (год)*</td> <td>4,67</td> <td>2,41</td> <td></td> <td>4,48</td> <td>2,24</td> <td></td> </tr> <tr> <td>λ (год⁻¹)</td> <td>0,16</td> <td>0,06</td> <td>38,49</td> <td>0,15</td> <td>0,06</td> <td>35,84</td> </tr> </tbody> </table> <p>Джерело: Списки 16.2.6.1 та 16.2.6.2. * - Розраховані середній та внутрішньоквартільний діапазон. Примітка: Суб'єкт з ряду №39 був виключений з ФК аналізу завдяки недозволеному супутньому прийому л.з., що має вплив на ФК профіль. Суб'єкт з ряду №20 не включено до аналізу через його випадання протягом періоду 2.</p> <p>В таблиці 1 представлено узагальнену статистику первинної та вторинної фармакокінетики при лікуванні. Первинними критеріями цього дослідження було оцінити порівняльну біодоступність після прийому л.з. Tibolone, 2.5 mg tablets (досліджуваний препарат) та Liviella® 2,5 mg (препарат порівняння), які приймали натще.</p>	Параметр	Досліджуваний препарат			Препарат порівняння			Середньо арифметична	Стандартне відхилення	CV (%) досл. пр.	Середньо арифметична	Стандартне відхилення	CV (%)	AUC ₀₋₄ (нг год/л)	2503,31	795,37	31,77	2988,13	1052,63	35,23	C_{max} (нг/л)	1414,84	734,59	51,92	1712,27	909,60	53,12	AUC _{0-inf} (нг год/л)	2846,45	908,08	31,90	3387,27	1181,72	34,89	Залишкова площа (%)	11,80	6,43	54,45	11,56	6,57	56,81	t_{max} (год)	1,06	0,60	56,71	1,03	0,58	56,32	$t_{(max)}$ (год)*	0,83	0,58		0,83	0,58		T _{1/2} (год)	5,09	2,05	40,36	5,22	2,44	46,80	T _{1/2} (год)*	4,67	2,41		4,48	2,24		λ (год ⁻¹)	0,16	0,06	38,49	0,15	0,06	35,84
Параметр	Досліджуваний препарат			Препарат порівняння																																																																									
	Середньо арифметична	Стандартне відхилення	CV (%) досл. пр.	Середньо арифметична	Стандартне відхилення	CV (%)																																																																							
AUC ₀₋₄ (нг год/л)	2503,31	795,37	31,77	2988,13	1052,63	35,23																																																																							
C_{max} (нг/л)	1414,84	734,59	51,92	1712,27	909,60	53,12																																																																							
AUC _{0-inf} (нг год/л)	2846,45	908,08	31,90	3387,27	1181,72	34,89																																																																							
Залишкова площа (%)	11,80	6,43	54,45	11,56	6,57	56,81																																																																							
t_{max} (год)	1,06	0,60	56,71	1,03	0,58	56,32																																																																							
$t_{(max)}$ (год)*	0,83	0,58		0,83	0,58																																																																								
T _{1/2} (год)	5,09	2,05	40,36	5,22	2,44	46,80																																																																							
T _{1/2} (год)*	4,67	2,41		4,48	2,24																																																																								
λ (год ⁻¹)	0,16	0,06	38,49	0,15	0,06	35,84																																																																							

Результати статистичного аналізу представлені в таблиці 2. Дві моделі з ANOVA було використано для статистичного аналізу. Результати моделі А та моделі В представлені в таблиці 2. Різниця між результатами моделі А та моделі В спостерігали тільки в другому числі зап'ятої чи ще меншому показнику. Результати моделі А були використані для формулювання заключень.

Таблиця 2 Відношення та 90% ДІ для AUC_{0-t} та C_{max} .

Статистичні показники	Модель А		Модель В	
	AUC_{0-t} (нг год./л)	C_{max} (нг/л)	AUC_{0-t} (нг год./л)	C_{max} (нг/л)
Відношення (точка оцінки)	84,77	82,13	84,77	82,13
90% геометричний ДІ (%)	(82,03; 96,79)	(75,68; 89,12)	(82,04; 87,61)	(75,69; 89,02)
Критерій ВЕ	(80,00; 125)	(73,34; 136,35)0	(80,00; 125)	(73,34; 89,02)
CV _w (%) препарату порівняння	17,37	42,56	17,37	42,56
CV _w (%) досліджуваного препарату	13,14	37,45	13,14	37,45
CV _w (%) об'єднаний	15,07	38,60	15,07	38,61

Джерело: Списки 16.2.6.1 та 16.2.6.2.

Примітка: Суб'єкт з ряду №39 був виключений з ФК аналізу завдяки недозволеному супутньому прийому л.з., що має вплив на ФК профіль. Суб'єкт з ряду №20 не включено до аналізу через його випадання протягом періоду 2.

Як представлено в таблиці 2 розрахований внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації (CVWR) C_{max} для препарату порівняння був вище ніж 30% (у відповідності до $sWR > 0,294$) та використано середню біоеквівалентність з розширеними межами (ABEL). Розширені межі біоеквівалентності представлені в таблиці 2. Можливість розширення допустимих критеріїв на основі високої внутрішньосуб'єктної варіабельності не можна застосувати до AUC_{0-t} , де допустимий діапазон залишається на 80,00-125,00% незважаючи на варіабельність. Внутрішньосуб'єктні CV при застосуванні препарату порівняння були 13,14% для AUC_{0-t} та C_{max} були 17,34% та 42,56%, відповідно. Для досліджуваного препарату внутрішньосуб'єктні CV були 13,14% для AUC_{0-t} та C_{max} були 17,34% та 37,45%, відповідно. Об'єднані внутрішньосуб'єктні CV для AUC_{0-t} та C_{max} були 15,07% та 38,60%, відповідно.

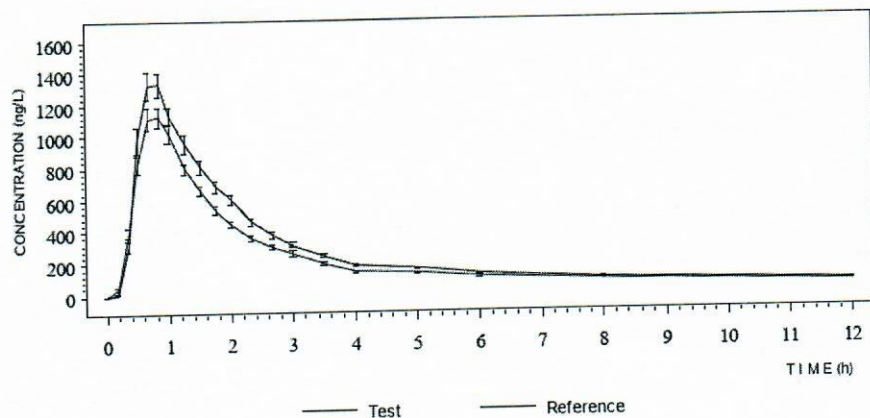
Точкові оцінки відношень та 90% геометричних довірчих інтервалів відношень методом найменших квадратів для досліджуваного препарату та препарату порівняння становили 84,77%.

Точкові оцінки співвідношень та 90% геометричних довірчих інтервалів співвідношень середніх найменших квадратів тестового та еталонного продуктів становили 84,77% (82,03%; 87,61%) для AUC_{0-t} та 82,13% (75,69%; 89,12%) для C_{max} . На основі внутрішньосуб'єктного CV препарату порівняння для C_{max} (CVWR = 42,56%) інтервал біоеквівалентності був збільшений до 73,34% - 136,35% для первинного фармакокінетичного параметру C_{max} . Інтервал біоеквівалентності для AUC_{0-t} залишався на рівні 80,00%-

125,00%. 90% довірчий інтервал первинного фармакокінетичного параметра AUC_{0-t} попадав повністю до інтервалу біоеквівалентності (80,00%, 125,00%). 90% довірчий інтервал первинного фармакокінетичного параметру C_{max} повністю попадав до розширеного інтервалу біоеквівалентності (73,34% - 136,35%). В доповнення, відношення середньо геометричних (GMR) C_{max} лежить в межах загально прийнятого діапазону біоеквівалентності (80.00%, 125.00%). 90% довірчий інтервал первинного параметра ФК C_{max} повністю входить у розширений інтервал біоеквівалентності (73,34% - 136,35%). Крім того, середнє геометричне відношення (GMR) C_{max} знаходиться в межах звичайного допустимого діапазону 80,00-125,00%.

На малюнках нижче представлено лінійний графік для середніх значень концентрації (\pm SEM) та лінійний графік для середніх геометричних.

Малюнок 1. Лінійний графік величин середніх концентрацій (\pm SEM)



Примітки:

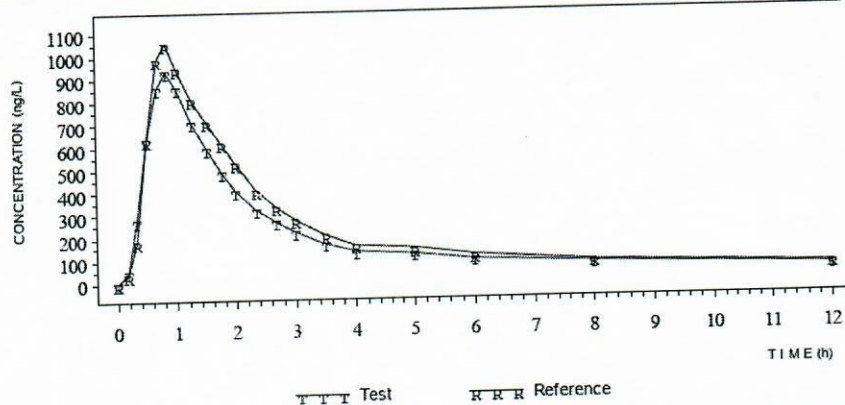
Test - Tibolone, 2.5 mg tablets (досліджуваний препарат);


Reference - Liviella® 2,5 mg (препарат порівняння);

Суб'єкт №39 було виключено з ФК аналізу через сумісний прийом недозволених л.з., що впливав на ФК профіль.

Суб'єкт №20 не включено в аналіз через його випадання протягом періоду 2.

Малюнок 2. Лінійний графік для середніх геометричних



	<p>Примітки: Test - Tibolone, 2.5 mg tablets (досліджуваний препарат); Reference - Liviella® 2,5 mg (препарат порівняння); Суб'єкт №39 було виключено з ФК аналізу через сумісний прийом нездоленого л.з., що впливав на ФК профіль. Суб'єкт №20 не включено в аналіз через його випадання протягом періоду 2.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Усі 60 пацієнтів отримували принаймні одну дозу досліджуваних препаратів і склали популяцію безпеки. Суб'єктів заохочували повідомляти про будь-які симптоми протягом дослідження. В цілому 18 суб'єктів (30% усіх суб'єктів) повідомили про 28 побічних реакцій. Сім (7) усіх побічних реакцій (25%), про які повідомили 3 суб'єкти, були оцінені як пов'язані з досліджуваним лікуванням, а 21 (75%), про які повідомили 15 суб'єктів, були оцінені як не пов'язані з досліджуваним лікуванням.</p> <p>Після прийому препарату порівняння було повідомлено про 13 (13) побічних реакцій (ПР) (46,43% усіх ПР). П'ять (5) з тих ПР, про які повідомлялося після введення еталонного препарату, були оцінені як пов'язані з досліджуваним препаратом, а 8 ПР - як не пов'язані. П'ятнадцять (15) ПР виникли після введення досліджуваного препарату (53,57% усіх небажаних реакцій), і 2 з них були оцінені як пов'язані з досліджуваним препаратом.</p> <p>Повідомлялося про одну серйозну побічну реакцію (SAE). В одного з учасників діагностували епілепсію, про що не повідомлялося під час скринінгових оцінок.</p> <p>Протягом останнього періоду дослідження у суб'єкта стався епілептичний напад, і вона була госпіталізована протягом чотирьох днів. Причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом оцінювався як можливий. Дослідник оцінив очікуваність, як і очікувалося, враховуючи коротку характеристику препарату (SPC) Liviella.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Висновок щодо фармакокінетики: Досліджуваний препарат (Tibolone 2.5 mg tablet фірми Mithra Pharmaceuticals S.A., Бельгія) можна вважати біоеквівалентним відповідно до первинних фармакокінетичних параметрів AUC_{0-t} та C_{max} до препарату порівняння (Liviella® 2.5 mg компанії MSD Sharp & Dohme GmbH, Німеччина).</p> <p>Висновок з безпеки: Це дослідження показало, що досліджуваний препарат має профіль безпеки, порівняний із профілем безпеки препарату порівняння.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p> (підпис) Чайка Юрій Геннадійович Менеджер з реєстрації ТОВ «Айкор Консьюмер»</p> 