

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-Дарниця, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг</b>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати <i>Обґрунтування:</i> це генеричний лікарський засіб. Відповідно до вимог розділу III 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 (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426 [із змінами, чинна редакція]) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС доклінічні дослідження не вимагаються.
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	—
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	—

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



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-Дарниця, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг</b>
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
3. Виробник	Дженефарм С.А., Греція / Genepharm S.A., Greece
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
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите двохперіодне перехресне дослідження біоеквівалентності лікарських засобів Летрозол, таблетки по 2,5 мг, та Фемара, таблетки по 2,5 мг, (референтний препарат) за одноразового застосування у здорових добровольців натще. Код дослідження: 70584
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	16.08.2008 – 13.10.2008
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	Запланована: скринувати — 22. Фактична: скриновано та рандомізовано — 22, завершили дослідження — 20.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<i>Основна мета:</i> порівняти швидкість та ступінь абсорбції лікарських засобів Летрозол, Дженефарм С.А., Греція, та Фемара, Новартіс Фарма

	<p>САС, Франція, за одноразового їх застосування (таблетки по 2,5 мг) натще.</p> <p><i>Вторинна мета:</i> оцінити безпеку та переносимість лікарських засобів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове рандомізоване відкрите перехресне дослідження біоеквівалентності за одноразового перорального застосування лікарських засобів з двома послідовностями і двома періодами у здорових добровольців жіночої статі в постменопаузі натще.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці жіночої статі в постменопаузі віком від 35 до 65 років (включно) з індексом маси тіла $\geq 19,0$ і $< 30,0$ кг/м <sup>2</sup> , які не палять або палять не більше 9 цигарок на добу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><u>Тестовий лікарський засіб (Т):</u> Летрозол, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг, виробництва Дженефарм С.А., Греція.</p> <p>МНН: летрозол.</p> <p>Спосіб застосування: перорально, запиваючи 240 мл води.</p> <p>Сила дії: одна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 2,5 мг летрозолу (одноразова доза).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><u>Референтний лікарський засіб (R):</u> Фемара<sup>®</sup>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг, виробництва Новартіс Фарма САС, Франція.</p> <p>МНН: летрозол.</p> <p>Спосіб застосування: перорально, запиваючи 240 мл води.</p> <p>Сила дії: одна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 2,5 мг летрозолу (одноразова доза).</p>
15. Супутня терапія	Впродовж участі в дослідженні заборонялася будь-яка супутня медикаментозна терапія, за винятком необхідної для лікування побічних явищ.
16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність лікарських засобів вважалася доведеною, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх геометричних найменших квадратів (T/R), визначених для логарифмічно перетворених фармакокінетичних показників максимальної концентрації в плазмі (C <sub>max</sub> ) та площі під кривою концентрація-час від часу 0 до останньої

	вимірюваної концентрації в момент часу $t$ , ( $AUC_{0-t}$ ) летрозолу, знаходився в межах від 80,00% до 125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека лікарських засобів вивчалася шляхом оцінки небажаних явищ та результатів клініко-лабораторних тестів.
18. Статистичні методи	Статистичний метод оцінки біоеквівалентності базувався на визначенні 90% довірчого інтервалу для співвідношення логарифмічно перетворених сукупностей значень (T/R) первинних фармакокінетичних показників $C_{max}$ та $AUC_{0-t}$ .
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Загалом 22 здорові жінки в постменопаузі (21 — європеїдної та 1 — негроїдної раси) були рандомізовані в дослідження. Середній вік добровольців становив 56 років (стандартне відхилення [SD]: 4 роки), середній індекс маси тіла — 25,4 кг/м <sup>2</sup> (SD: 2,3 кг/м <sup>2</sup> ).
20. Результати ефективності	20 добровольців завершили дослідження відповідно до протоколу, і їх дані були включені в аналіз біоеквівалентності. Біоеквівалентність Летрозол, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг, лікарському засобу Фемара <sup>®</sup> , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг, продемонстровано для $C_{max}$ та $AUC_{0-t}$ , оскільки 90% довірчий інтервал для відповідних співвідношень значень тестового лікарського засобу порівняно з референтним не виходить за межі заздалегідь визначеного діапазону прийнятності від 80,00% до 125,00%.
21. Результати безпеки	Під час цього дослідження не зареєстровано жодного серйозного побічного явища. Загалом 15 із 22 суб'єктів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу, повідомили про 35 побічних явищ (ПЯ). Про 17 ПЯ повідомили 52,4% (n=11) з 21 суб'єкта, які отримували тестовий лікарський засіб, і про 18 ПЯ повідомили 42,9% (n=9) з 21 суб'єкта, які отримували референтний лікарський засіб. Найбільш поширеним ПЯ був біль у місці ін'єкції, про який повідомили 22,7% (n=5) суб'єктів. 29 ПЯ оцінені як легкої, а 5 — як помірної інтенсивності. Причинно-наслідковий зв'язок 24 ПЯ оцінено як «можливий», 1 — як «малоймовірний» і 10 — як «немає зв'язку».
22. Висновок (заклучення)	Критерії, встановлені для оцінки біоеквівалентності тестового і референтного лікарських засобів,

задоволено. 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх геометричних найменших квадратів (T/R) був в діапазоні прийнятності 80,00–125,00% для основних фармакокінетичних параметрів  $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$  летрозолу. Тестовий та референтний лікарські засоби характеризувалися подібними профілями безпеки та переносимості.

Таким чином, тестовий лікарський засіб Летрозол, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг, виробництва Дженефарм С.А., Греція біоеквівалентний референтному лікарському засобу Фемара<sup>®</sup>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг, виробництва Новартіс Фарма САС, Франція за одноразового застосування натще.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
\_\_\_\_\_ (підпис)  
Никифорчин І.В.  
\_\_\_\_\_ (П. І. Б.)