

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):	ДАРЕСТІЯ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1 мг, 3 мг, 2 мг / 2 мг, 2 мг/3 мг, плацебо
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	☐ так ☒ ні якщо ні, обґрунтувати Власні доклінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генеричним лікарським засобом із доведеною терапевтичною еквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу Клайра, таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 1 мг, 3 мг, 2 мг / 2 мг, 2 мг / 3 мг, плацебо, Байер Б.В. (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, розділ III, пункт 1, підпункт 1.3.2).
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Доклінічні дослідження не проводилися
2) вторинна фармакодинаміка	Доклінічні дослідження не проводилися
3) фармакологія безпеки	Доклінічні дослідження не проводилися
4) фармакодинамічні взаємодії	Доклінічні дослідження не проводилися

3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Доклінічні дослідження не проводилися
2) всмоктування	Доклінічні дослідження не проводилися
3) розподіл	Доклінічні дослідження не проводилися
4) метаболізм	Доклінічні дослідження не проводилися
5) виведення	Доклінічні дослідження не проводилися
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Доклінічні дослідження не проводилися
7) інші фармакокінетичні дослідження	Доклінічні дослідження не проводилися
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Доклінічні дослідження не проводилися
2) токсичність у разі повторних введень	Доклінічні дослідження не проводилися
3) генотоксичність: in vitro	Доклінічні дослідження не проводилися
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Доклінічні дослідження не проводилися
4) канцерогенність:	Доклінічні дослідження не проводилися
довгострокові дослідження	Доклінічні дослідження не проводилися
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Доклінічні дослідження не проводилися
додаткові дослідження	Доклінічні дослідження не проводилися
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Доклінічні дослідження не проводилися
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Доклінічні дослідження не проводилися
ембріотоксичність	Доклінічні дослідження не проводилися

пренатальна і постнатальна токсичність	Доклінічні дослідження не проводилися
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Доклінічні дослідження не проводилися
6) місцева переносимість	Доклінічні дослідження не проводилися
7) додаткові дослідження токсичності:	Доклінічні дослідження не проводилися
антигенність (утворення антитіл)	Доклінічні дослідження не проводилися
імунотоксичність	Доклінічні дослідження не проводилися
дослідження механізмів дії	Доклінічні дослідження не проводилися
лікарська залежність	Доклінічні дослідження не проводилися
токсичність метаболітів	Доклінічні дослідження не проводилися
токсичність домішок	Доклінічні дослідження не проводилися
інше	Доклінічні дослідження не проводилися
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Доклінічні дослідження не проводилися

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) <u>Представниця Заявника: Менеджерка департаменту із</u> <u>регуляторних питань ТОВ "ПОЛЬФАРМА ЮА"</u> <u>Хитрич Н.В.</u> (П.І.Б.)
--	--

2.3

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 № 01
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ДАРЕСТІЯ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1 мг, 3 мг, 2 мг / 2 мг, 2 мг/3 мг, плацебо
2. Заявник	Фармацевтичний завод «ПОЛЬФАРМА» С. А., Польща
3. Виробник	Сіндіа Фарма, С.Л., Іспанія
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ 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	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двоетапне, двоперіодне, двопослідовне, одноразове, перехресне, пероральне дослідження біоеквівалентності для таблеток дієногест та естрадіолу валеріату, 3 мг / 2 мг, Лабораторіос Сінфа С.А. у порівнянні з Клайра, таблетки, вкритими плівковою оболонкою 2 мг/3 мг, Дженафарм ДжімБейч & Ко. КДжі, Отто-Счотт-Страбе 15, 07745, Джена у здорових дорослих жінок у постменопаузі, натщесерце. №: C22123
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (дослідження біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	07.11.2022 – 24.02.2023
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 56 Загальна фактична: 56
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою дослідження була оцінка біоеквівалентності таблеток, вкритих плівковою оболонкою 2 мг естрадіолу валерату та 3 мг дієногесту, Лабораторіос Сінфа СА, порівняно з таблетками, вкритими плівковою оболонкою Клайра (2 мг

	естрадіолу валерату та 3 мг дієногесту) Дженафарм ДжімбЕйч & Ко при пероральному прийомі натщесерце здоровими, дорослими жінками у постменопаузі. Вторинною метою дослідження був моніторинг небажаних явищ та забезпечення безпеки учасників дослідження.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите, збалансоване, рандомізоване з двома видами лікування, двома періодами, двома послідовностями, одноразовою дозою, перехресне, пероральне дослідження біоеквівалентності.
12. Основні критерії включення	- Здорові дорослі жінки у постменопаузі віком від 45 до 60 років. - Індекс маси тіла $\geq 18,5 \text{ кг/м}^2$ та $\leq 30,0 \text{ кг/м}^2$, вага $\geq 50,00 \text{ кг}$.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг естрадіолу валерату та 3 мг дієногесту, Лабораторіос Сінфа СА. Спосіб застосування: перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Клайра, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг естрадіолу валерату та 3 мг дієногесту, Дженафарм ДжімбЕйч & Ко Спосіб застосування: перорально
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Було зроблено висновок про біоеквівалентність досліджуваного лікарського засобу (Т) і препарату порівняння (R) в умовах натще. 90% довірчий інтервал знаходився в межах прийнятного діапазону 80,00–125,00% для ln-перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} для дієногесту, а також для скоригованого та нескоригованого до базового рівня некон'югованого естрадіолу, некон'югованого естрону та загального естрону.
17. Критерії оцінки безпеки	Стан досліджуваних контролювався шляхом реєстрації життєво важливих показників та проведення клінічного огляду через регулярні проміжки часу. Клінічний огляд: • Перед реєстрацією та перед випискою у кожному періоді дослідження. • У будь-який момент проведення дослідження, якщо лікар визнає це за необхідне. Вимірювання життєво важливих показників: • Артеріальний тиск, частота пульсу та температура.
18. Статистичні методи	Було розраховано описову статистику та проведено статистичний аналіз ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів за допомогою програмного забезпечення SAS® версії 9.4 для дієногесту та для скоригованого за базовим рівнем та нескоригованого некон'югованого естрадіолу, некон'югованого естрону, загального естрону.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Досліджувана популяція складалася із здорових азіатських жінок індійсько-азійської раси, середній вік 52-53 роки.
20. Результати ефективності	Усі параметри для естрадіолу валерату та дієногесту відповідали критеріям біоеквівалентності.

	Як досліджуваний лікарський засіб, так і препарат порівняння були визнані безпечними і добре переносимими.
21. Результати безпеки	Зафіксовані побічні ефекти були легкими за тяжкістю та, можливо, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом. У дослідженні не було зареєстровано жодних внутрішніх побічних ефектів. Під час дослідження та оцінки безпеки після дослідження не було зареєстровано жодних серйозних побічних ефектів та смертей. У цьому дослідженні одноразова доза досліджуваного лікарського засобу та препарат порівняння добре переносилися досліджуваними натщесерце. На основі оцінки безпеки досліджуваний лікарський засіб (Т) є таким же безпечним, як і препарат порівняння (R).
22. Висновок (заклучення)	На основі результатів, отриманих у цьому дослідженні, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 2 мг естрадіолу валерату та 3 мг дієногесту, Лабораторіос Сінфа СА (ДАРЕСТІЯ, торгівельна назва в Україні) та Клайра, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг естрадіолу валерату та 3 мг дієногесту, Дженафарм ДжімБейч & Ко були біоеквівалентними після одноразового перорального прийому кожної з них натще.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення) 	 (підпис) <u>Представниця Заявника: Менеджерка департаменту із регуляторних питань ТОВ "ПОЛЬФАРМА ЮА"</u> <u>Хитрич Н.В</u> (П.І.Б.)
---	--

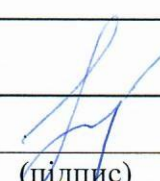
Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення змін
до реєстраційних матеріалів протягом дії
реєстраційного посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ № 02
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ДАРЕСТІЯ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1 мг, 3 мг, 2 мг / 2 мг, 2 мг/3 мг, плацебо
2. Заявник	Фармацевтичний завод «ПОЛЬФАРМА» С. А., Польща
3. Виробник	Сіндіа Фарма, С.Л., Іспанія
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ 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	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двоперіодне, двопослідовне, одноразове, перехресне пероральне дослідження біоеквівалентності для таблеток естрадіолу валерату 3 мг, Лабораторіос Сінфа СА у порівнянні з Клайра, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (естрадіолу валерат 3 мг), Дженафарм ДжімбЕйч & Ко. КДжі, Отто-Счотт-Страбе 15, 07745, Джена, у здорових дорослих жінок у постменопаузі натщесерце. №: C22124
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (дослідження біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	11.05.2023 – 21.09.2023
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 56 Загальна фактична: 56
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою дослідження була оцінка біоеквівалентності таблеток, вкритих плівковою оболонкою естрадіолу валерату 3 мг, Лабораторіос Сінфа СА, порівняно з Клайра, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (естрадіолу валерат 3 мг)

	Дженафарм ДжімБЕйч & Ко при пероральному прийомі натщесерце здоровими, дорослими жінками у постменопаузі. Вторинною метою дослідження був моніторинг небажаних явищ та забезпечення безпеки учасників дослідження.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите, збалансоване, рандомізоване з двома видами лікування, двома періодами, двома послідовностями, одноразовою дозою, перехресне, пероральне дослідження біоеквівалентності.
12. Основні критерії включення	- Здорові дорослі жінки у постменопаузі віком від 45 до 60 років. - Індекс маси тіла $\geq 18,5$ кг/м ² та $\leq 30,0$ кг/м ² , вага $\geq 50,00$ кг.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 3 мг естрадіолу валерату, Лабораторіос Сінфа СА. Спосіб застосування: перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Клайра, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 3 мг, Дженафарм ДжімБЕйч & Ко Спосіб застосування: перорально
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Було зроблено висновок про біоеквівалентність досліджуваного лікарського засобу (Т) і препарату порівняння (R) в умовах натще. 90% довірчий інтервал знаходився в межах прийнятного діапазону 80,00–125,00% для ln-перетворених фармакокінетичних параметрів C _{max} і AUC _{0-t} для некон'югованого естрадіолу, некон'югованого естрону та загального естрону.
17. Критерії оцінки безпеки	Стан досліджуваних контролювався шляхом реєстрації життєво важливих показників та проведення клінічного огляду через регулярні проміжки часу. Клінічний огляд: • Перед реєстрацією та перед випискою у кожному періоді дослідження. • У будь-який момент проведення дослідження, якщо лікар визнає це за необхідне. Вимірювання життєво важливих показників: • Артеріальний тиск, частота пульсу та температура.
18. Статистичні методи	Описову статистику було розраховано, і статистичний аналіз було виконано на основі ln-перетворених фармакокінетичних параметрів з використанням програмного забезпечення SAS® версії 9.4 для скоригованого та нескоригованого за вихідним рівнем некон'югованого естрадіолу, некон'югованого естрону та загального естрону.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Досліджувана популяція складалася із здорових азіатських жінок індійсько-азійської раси, середній вік 53 роки.
20. Результати ефективності	Усі параметри для естрадіолу валерату відповідали критеріям біоеквівалентності. Як досліджуваний лікарський засіб, так і препарат порівняння були визнані безпечними і добре переносимими.
21. Результати безпеки	Зафіксовані побічні ефекти були легкими за тяжкістю та, можливо, пов'язаними з досліджуваним ЛЗ. У дослідженні не

	було зареєстровано жодних внутрішніх побічних ефектів. Під час дослідження та під час оцінки безпеки після дослідження не було зареєстровано жодних серйозних побічних ефектів та смертей. У цьому дослідженні одноразова доза досліджуваного лікарського засобу та препарат порівняння добре переносилися досліджуваними натщесерце. На основі оцінки безпеки досліджуваний препарат (Т) є таким же безпечним, як і препарат порівняння (R).
22. Висновок (заклучення)	На основі результатів, отриманих у цьому дослідженні, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 3 мг естрадіолу валерату, Лабораторіос Сінфа СА. (ДАРЕСТІЯ, торгівельна назва в Україні) та Клайра, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 3 мг естрадіолу валерату, Дженафарм ДжімБЕйч & Ко були біоеквівалентними після одноразового перорального прийому кожної з них натще.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) <u>Представниця Заявника: Менеджерка департаменту із регуляторних питань ТОВ «ПОЛЬФАРМА ЮА»</u> <u>Хитрич Н.В</u> (П.І.Б.)
--	---

