

Non-Clinical Trial Reports

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available):	Vibin Mini film coated tablets 3 mg-0.02 mg
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	generic
2) Trials conducted ☐ yes ☒ no	
Vibin mini is generic version of original product: Jasmine 3-0.02 mg Film-Coated Tablets Shering AG tablets so no non-clinical studies have been conducted for this product. Non-clinical overview (module 2.4) has been prepared on the basis of published scientific literature.	
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	
2) secondary pharmacodynamics	
3) safety pharmacology	
4) pharmacodynamic interactions	
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical procedures and reports on their validation	
2) absorption	
3) distribution	
4) metabolism	
5) excretion	
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	
7) other pharmacokinetic studies	
4. Toxicology:	
1) Single dose toxicity	
2) Repeated dose toxicity	
3) Genotoxicity:	
in vitro	
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	
4) Carcinogenicity:	
long-term studies	-
short-term studies or mid-term studies	-

additional studies	-
5) Reproductive and developmental toxicity:	
effects on fertility and early embryonic development	
embryotoxicity	
prenatal and postnatal toxicity	
studies in which medication is administered to the offspring (immature animals) and/or long-term effects are assessed	
6) local tolerance	
7) additional toxicity studies:	
antigenicity (antibody response)	
immunotoxicity	
study of the mechanisms of action	
drug dependence	
toxicity of metabolites	
toxicity of impurities	
other	
5. Conclusions on non-clinical study	

Applicant (Marketing
Authorization Holder)



ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ 3
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
ЧУРУТА І.М.

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ВІБІН МІНІ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генерик
2) Проведені дослідження ☐ так ☒ ні	
Вібін міні є генеріком оригінального (референтного) лікарського засобу: Ясмін, виробництва Шерінг АГ таблетки, вкриті плівковою оболонкою, тому жодних доклінічних досліджень щодо цього продукту не проводилось. Огляд доклінічних даних (модуль 2.4 «Огляд доклінічних даних») підготовлений на основі опублікованої наукової літератури.	
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	-

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ 3
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
ЧУРУТА І.М.

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	Vibin Mini film coated tablets 3 mg-0.02 mg
2. Applicant	Pharmaceutical Works «Polpharma» S. A., Poland
3. Manufacturer	Laboratorios Leon Farma S.A., Spain
4. Trials conducted:	☒ yes ☐ No If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	generic
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	70018
6. Clinical trial phase	Phase I (Bioequivalence)
7. Period of the clinical trial	2007-07-07 to 2007-08-09
8. Countries where the clinical trial was conducted	Canada
9. Number of study participants	34 childbearing potential females
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The objective of this study was to compare the rate and extent of absorption of Leon Farma Laboratories, Spain, drospirenone-ethinyl estradiol and Schering S.A.S., France (Jasminelle), drospirenone-ethinyl estradiol, administered as a 3 x 3 mg-0.02 mg tablets (for a total dose of 9 mg-0.06 mg), under fasting conditions.
11. Design of the clinical trial	This was a single centre, bioequivalence, open-label, single-dose, randomised, 2-way crossover study, performed under fasting conditions. Subjects were confined to the Anapharm Clinical Research Facility from at least 10 hours prior to drug administration, until after the 24.0-hour post dose blood draw, in each period. The treatment phases were separated by a washout period of 28 days
12. Main inclusion criteria	Subjects had to be healthy, childbearing potential female, non-smokers, aged ≥ 18 and ≤ 45 years; body mass indices ≥ 19.0 and < 30.0 . All subjects had to be in compliance with the inclusion and exclusion criteria described in the protocol and were judged eligible for enrolment in this study, based on medical and medication histories, demographic data (including sex, age, race, body weight [kg], height [cm], and BMI [kg/m ²]), vital signs measurements, 12-lead ECG, physical

	examination, gynecologic examination, a urine drug screen, urine pregnancy test, and clinical laboratory tests (hematology, biochemistry, urinalysis, Human Immunodeficiency Virus [HIV], hepatitis C [HCV] antibodies, and hepatitis B surface antigen [HBsAg]). In addition, a Papanicolaou smear test was performed for subjects who did not have a Pap smear test performed at Anapharm within 12 months prior to administration of the study medication.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Single dose of 3 x 3 mg - 0.02 mg film-coated tablets per subject in accordance with the randomisation scheme
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Drospirenone - ethinyl estradiol (Jasminelle) Single dose of 3 x 3 mg - 0.02 mg film-coated tablets per subject in accordance with the randomisation scheme
15. Concomitant therapy	NA
16. Efficacy evaluation criteria	See page 34 from vol-1-of-5-70018 of study enclosed in m5
17. Safety evaluation criteria	On two occasions, subjects were administered a single oral dose of study medication (test or reference), as a 3 x 3 mg-0.02 mg tablets. All subjects who completed the study received two doses of the study medication (see Section 10.1 for subjects who did not complete the study).
18. Statistical methods	Pharmacokinetics: • Parametric ANOVA on AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, T_{1/2 el} and K_{el}; geometric confidence intervals for AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} and C_{max}; and non-parametric test (Wilcoxon) for T_{max}; • Covariates in the ANOVA model: sequence, subject within sequence, period and treatment; • Ln-transformed parameters: AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} and C_{max}. Criteria for Bioequivalence for Drospirenone and Ethinyl Estradiol: • 90% geometric confidence intervals of the ratio (A/B) of least-squares means from the ANOVA of the ln-transformed AUC_{0-t} and C_{max} should be within 80% to 125%. Safety: Descriptive only for adverse events.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Subjects enrolled in this study were members of the community at large. Since drospirenone-ethinyl estradiol is indicated for contraception in females of childbearing potential, this subset of population was chosen for this

	study. Subject screening procedures included informed consent, inclusion/exclusion check, demography, medical history, medication history, physical examination, height, weight, body mass index, a concomitant medication check, vital signs measurements (blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and oral temperature), a 12-lead electrocardiogram (ECG), a urine drug screen, a urine pregnancy test, hematology, biochemistry, urinalysis, and Human Immunodeficiency Virus (HIV) and hepatitis B and C testing. In addition, gynecologic examination and Papanicolaou smear test (unless a documented Pap smear performed at Anapharm within 12 months prior to administration of the study medication was available) were performed at the time of screening. Demographic data are summarized in Section 14.1.3. All participating subjects were judged eligible for the study when assessed against the inclusion and exclusion criteria. 1) Female of childbearing potential, non-smoker, ≥ 18 and ≤ 45 years of age. 2) Capable of consent. 3) BMI ≥ 19.0 and < 30.0.
20. Efficacy results	
21. Safety results	The Qualified Investigator judged the reported deviations unlikely to have affected subject safety. No serious or significant adverse events were reported during this study. A total of 42 adverse events were recorded by 20 subjects during the study: 21 adverse events reported by 39.4% of subjects following administration of treatment A and 21 adverse events reported by 42.4% of subjects following administration of treatment B. Upon conclusion of the clinical portion of the study, the results from the subjects who completed poststudy procedures, including laboratory tests confirmed the absence of significant changes in the subjects' state of health.
22. Conclusion	Based on these results, it can be concluded that the test drospirenone-ethinyl estradiol from Leon Farma Laboratories (Treatment A) is bioequivalent to the reference Jasminelle (Treatment B) following a 9 mg-0.06 mg dose under fasting conditions. Both formulations were well tolerated, with no major side effects and no relevant differences in safety profiles were observed

	between the preparations, particularly with respect to the number and pattern of adverse events.
--	--

Applicant (Marketing
Authorization Holder)

[Handwritten signature]



(signature)

(full name)

ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ З
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
ЧУРУТА І.М.

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВІБІН МІНІ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою
2. Заявник	Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А.» (Pharmaceutical Works Polpharma S.A.), Польща
3. Виробник	Laboratorios Leon Farma. S.A. Spain Лабораторіос Леон Фарма, С.А., Іспанія
4. Проведені дослідження:	☒ <u>Х</u> <u>так</u> ☐ 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	70018 Рандомізоване відкрите двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності таблеток дроспіренон-етинілестрадіолу Leon Farma 3 мг-0,02 мг і Jasminelle) (еталон) після прийому дози 9 мг-0,06 мг здоровими добровольцями натщесерце.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності, Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 2007-07-07 по 2007-08-09
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	34 жінки дітородного віку
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього дослідження було порівняти швидкість та ступінь абсорбції дроспіренону+етинілестрадіолу, виробництва «Лабораторіос Леон Фарма» (Leon Farma Laboratories), Іспанія (досліджуваний), та лікарського засобу Жасмінель (Jasminelle) (дроспіренон +етинілестрадіол), виробництва «Шерінг САС» (Schering S.A.S.), Франція (референтний), що застосовувалися у вигляді таблеток по 3 x 3 мг-0,02 мг. (для загальної дози 9 мг-0,06 мг), при прийомі натщесерце.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите, одноцентрове, рандомізоване перехресне з двома послідовностями дослідження з

	вивчення біоквівалентності за одноразового прийому здоровими добровольцями кожного з досліджуваних лікарських засобів натщесерце. Здорові добровольці перебували в Центрі клінічних досліджень «Анафарм» (Anapharm) принаймні за 10 годин до введення лікарського засобу та до забору крові через 24 години після прийому дози лікарського засобу в кожному періоді. Між різними фазами лікування період вимивання становив 28 днів.
12. Основні критерії включення	Суб'єкти дослідження - здорові добровольці, жінки дітородного віку, які ніколи не палили, віком від 18 до 45 років; індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 19,0$ та $< 30,0$ кг/м². Усі здорові добровольці відповідали критеріям включення/виключення, зазначеним у протоколі дослідження та були визнані придатними для участі в цьому дослідженні за даними клінічних лабораторних тестів, ретельної перевірки історії хвороб, історії супутнього лікування та всебічного медичного обстеження, демографічних характеристики (включаючи стать, вік, етнічне походження, масу тіла [кг], зріст [см] та ІМТ [кг/м²]), вимірювання життєво важливих функцій, ЕКГ - 12 відведень, фізикальний огляд, гінекологічний огляд, аналіз сечі на наявність наркотичних засобів, аналіз сечі на вагітність та клінічні лабораторні тести (гематологія, біохімія, аналіз сечі, антитіла до вірусу імунодефіциту людини [ВІЛ], гепатиту С [HBV] та поверхневого антигену гепатиту В [HBSAg]). Крім того, ПАП-тест (мазок Папаніколау) проводили суб'єктам дослідження, які не проходили ПАП-тест в Центрі клінічних досліджень «Анафарм» (Anapharm) протягом 12 місяців до прийому досліджуваних лікарських засобів (референтний та досліджуваний)).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Одноразова доза 3 x 3 мг - 0,02 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, згідно зі схемою рандомізації.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Дроспіренон - етинілестрадіол (Жасмінель (Jasminelle)) Одноразова доза 3 x 3 мг - 0,02 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, згідно зі схемою рандомізації.

15. Супутня терапія	Н/З
16. Критерії оцінки ефективності	Демонстрація біоеквівалентності досліджуваного лікарського засобу і препарату порівняння.
17. Критерії оцінки безпеки	У двох випадках суб'єкти дослідження застосовували натщесерце одну таблетку одного з досліджуваних лікарських засобів, тестового або референтного, по 3×3 мг-0,02 мг. Усі суб'єкти дослідження, які завершили дослідження, отримали дві дози одного з досліджуваних лікарських засобів, тестового або референтного (див. Розділ 10.1 для суб'єктів дослідження, які не завершили дослідження).
18. Статистичні методи	<u>Фармакокінетичні параметри:</u> - Визначають такі параметри фармакокінетики (аналіз ANOVA): площу під фармакокінетичною кривою з моменту прийому лікарського засобу до останньої точки, що визначається (AUC_{0-t}), площу під фармакокінетичною кривою з моменту прийому лікарського засобу до нескінченності (AUC_{0-inf}), максимальну концентрацію (C_{max}), період напіввиведення ($T_{1/2}$) та константу швидкості елімінації (K_{el}); геометричні довірчі інтервали (ДІ) для AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max}; і непараметричний тест (Вілкоксона) для T_{max}; - Умови, що використовуються в моделі ANOVA, це зазвичай «послідовність прийому», «суб'єкт дослідження в послідовності прийому», «період і лікарський засіб (лікування)»; L_n-трансформовані параметри: AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max}. Критерії біоеквівалентності дросперінону та етинілестрадіолу: Для оцінки біоеквівалентності визначають 90% довірчих інтервалів для співвідношення (A/B) середніх геометричних значень аналізованих фармакокінетичних параметрів : L_n-трансформованих показників C_{max} та AUC_{0-t} для досліджуваного та референтного лікарських засобів. Лікарські засоби вважаються біоеквівалентними, за умови, що верхня і нижня межі зазначених ДІ знаходяться в межах інтервалу

	прийнятності біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%. Безпека: Опис лише для небажаних явищ.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Суб'єкти дослідження, які брали участь у цьому дослідженні, були членами спільноти в цілому. Оскільки дроспіренон-етинілестрадіол показаний для контрацепції у жінок дітородного віку, для цього дослідження було обрано цю підгрупу популяції суб'єктів. Процедури скринінгу суб'єктів дослідження включали інформовану згоду, перевірку включення/виключення, демографічні дані, історію хвороби, історію супутнього лікування, фізикальний огляд, зріст, вагу, індекс маси тіла, перевірку застосування супутніх лікарських засобів, вимірювання життєво важливих функцій (артеріальний тиск, частота пульсу, частота дихання та оральна температура), електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях, аналіз сечі на наявність наркотичних засобів, аналіз сечі на вагітність, гематологія, біохімія, аналіз сечі, антитіла до вірусу імунодефіциту людини [ВІЛ], гепатиту С та В). Крім того, під час скринінгу було проведено гінекологічне обстеження та ПАП-тест (мазок Папаніколау) (якщо документально не підтверджено проведення ПАП-тесту (мазок Папаніколау) в Центрі клінічних досліджень «Анафарм» (Anapharm) протягом 12 місяців до прийому досліджуваних лікарських засобів (референтний та досліджуваний)). Демографічні характеристики підсумовані в розділі 14.1.3. Усі суб'єкти дослідження були визнані такими, що відповідають критеріям включення/виключення. 1) Жінка дітородного віку, яка ніколи не палила, віком від 18 до 45 років. 2) Усвідомлене пацієнтом рішення щодо методів лікування. 3) $IMT \geq 19,0$ та $< 30,0 \text{ кг/м}^2$.
20. Результати ефективності	Обчислені 90 % довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень основних фармакокінетичних параметрів знаходяться в передбачених протоколам межах
21. Результати безпеки	Дослідник - лікар дійшов висновку, що зареєстровані

	відхилення малоїмовірно вплинули на безпеку суб'єкта дослідження. Протягом дослідження не зафіксовані серйозні чи значні побічні явища (ПЯ). В ході дослідження було повідомлено про 42 побічні реакції, що були зареєстровані у 20 суб'єктів дослідження: 21 побічна реакція, про яку повідомили 39,4% суб'єктів дослідження після застосування лікування А, та 21 побічна реакція, про яку повідомили 42,4% суб'єктів дослідження після застосування лікування В. За результатами подальшого спостереження / лікарського моніторингу суб'єктів дослідження, включаючи результати лабораторних досліджень, підтверджено відсутність істотних змін у стані здоров'я суб'єктів дослідження після завершення клінічної частини дослідження.
22. Висновок (заклучення)	У даному дослідженні доведена біоеквівалентність між досліджуваним лікарським засобом досліджуваний лікарський засіб дроспіренон-етинілестрадіол, виробництва «Лабораториос Леон Фарма» (Leon Farma Laboratories) (лікування А), та референтним лікарськом засоб (Jasminelle) (дроспіренон +етинілестрадіол), виробництва «Шерінг САС» (Schering S.A.S.) (лікування В)

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



[Handwritten signature]

ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ 3
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
Б. ЧУРУТА І.М.