

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВІБІН (Дроспіренон-етинілестрадіол) таблетки вкриті оболонкою 3 мг+0,03 мг
2. Заявник	Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А.» (Pharmaceutical Works Polpharma S.A.), Польща
3. Виробник	Лабораторіос Леон Фарма, С.А., Іспанія
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генерик
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	№70019 Відкрите, рандомізоване, подвійне перехресне біоеквівалентне дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарського засобу комбінації дроспіренону+етинілестрадіолу виробництва «Лабораториос Леон Фарма» (Leon Farma Laboratories), Іспанія (досліджуваний), та Ясмін (Jasmine® film-coated tablets 3+0.03 mg) (дроспіренон +етинілестрадіол), виробництва «Шерінг САС» (Schering S.A.S.), Франція (референтний), що застосовувалися у вигляді таблеток по 2 табл по 3 мг+0,03 мг., при прийомі натщесерце за участю здорових добровольців при однократному прийомі натщесерце.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності, Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Група 1: з 2007-05-27 по 2007-06-29 Група 2: з 2007-06-10 по 2007-07-13
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	46 жінок дітородного віку
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього дослідження було порівняти швидкість та ступінь абсорбції дроспіренону+етинілестрадіолу, виробництва «Лабораториос Леон Фарма» (Leon Farma Laboratories), Іспанія (досліджуваний), та Ясмін (Jasmine® by Schering S.A.S., France) (дроспіренон

	+етинілестрадіол), виробництва «Шерінг САС» (Schering S.A.S.), Франція (референтний), що застосовувалися у вигляді таблеток по 2 табл по 3 мг-0,03 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,	Одноразова доза 2 табл по 3 мг + 0,03 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, згідно зі схемою

спосіб застосування, сила дії	рандомізації.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Дроспіренон - етинілестрадіол (Ясмін Jasmine® film-coated tablets 3+0.03 mg) Одноразова доза 2 табл по 3 мг + 0,03 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	Загалом було повідомлено про 69 побічних реакцій, що були зареєстровані у 27 з 46 суб'єктів дослідження, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу (популяція у частині безпеки). Розподіл за групами лікування такий: про 33 побічні реакції повідомили 40,9% (n=18) із 44 суб'єктів дослідження, які отримували лікування А, та про 36 побічних реакцій повідомили 40,0% (n=18) із 45 суб'єктів дослідження, які отримували лікування В. Із 69 повідомлених побічних реакцій після прийому дози лікарського засобу, 43 були розцінені як легкі, 14 – як помірні, а 1 – як тяжка. Решта побічних реакцій була пов'язана з клінічно значущими результатами лабораторних тестів після дослідження або метрорагією (n=11). Із 69 повідомлених побічних реакцій після введення дози лікарського засобу, взаємозв'язок для 3 побічних реакцій оцінили як «ймовірний», 14 як «можливий», 17 як «віддалений» та 35 як «непов'язаний».
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 (AUC0-t), площу під фармакокінетичною кривою з моменту прийому лікарського засобу до нескінченності (AUC0-inf), максимальну концентрацію (C_{max}), період напіввиведення (T_{1/2}) та константу швидкості елімінації (K_{el}); геометричні довірчі інтервали (ДІ) для AUC0-t, AUC0-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)»; для груп: «група дослідження в послідовності прийому», «послідовність прийому», послідовність*група, суб'єкт дослідження (послідовність*група), період (група), лікарський засіб (лікування) та лікування*група; • Lп-трансформовані параметри: AUC0-t, AUC0-inf і Cmax. Критерії біоеквівалентності дросперінону та етинілестрадіолу: Для оцінки біоеквівалентності визначають 90% довірчих інтервалів для співвідношення (A/B) середніх геометричних значень аналізованих фармакокінетичних параметрів : Lп-трансформованих показників Cmax та AUC0-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 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.
20. Результати ефективності	Обчислені 90 % довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень основних фармакокінетичних параметрів знаходяться в передбачених протоколах межах
21. Результати безпеки	Дослідник - лікар дійшов висновку, що зареєстровані відхилення малоймовірно вплинули на безпеку суб'єкта дослідження. Протягом дослідження не зафіксовані серйозні чи значні побічні явища (ПЯ). В ході дослідження було повідомлено про 69 побічні реакції, що були зареєстровані у 27 суб'єктів дослідження: 33 побічна реакція, про яку повідомили 40,9% суб'єктів дослідження після застосування лікування А, та 36 побічна реакція, про яку повідомили 40,0% 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 (заключення)	На підставі вищезазначених результатів було зроблено висновок, що досліджуваний лікарський засіб дроспіренон-етинілестрадіол, виробництва «Лабораториос Леон Фарма» (Leon Farma Laboratories) (лікування А), біоеквівалентний референтному лікарському засобу Ясмін (Jasmine® film-coated tablets 3+0.03 mg by Schering S.A.S., France) (дроспіренон +етинілестрадіол), виробництва «Шерінг САС» (Schering S.A.S.) (лікування В) після прийому дози 2 таблетки по 3 + 0,03 мг натщесерце. Обидва склади лікарських засобів добре переносилися, без значних побічних реакцій та істотних відмінностей у профілях безпеки між препаратами, особливо щодо кількості та характеру побічних реакцій.

ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ 3

РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ

ЧУРУТА І.М.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)



Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ВІБІН, вкриті плівковою оболонкою 3 мг+0,03 мг Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А.(Pharmaceutical Works Polpharma S.A.), Польща
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генерик
2) Проведені дослідження ☐ так ☒ ні Вібін 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
ресстраційного
посвідчення)



ДЕПАРТАМЕНТУ 3

НИХ ПИТАНЬ

І.М.