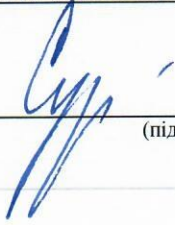


Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ДУТАФОРС
2. Заявник	МАРІФАРМ д.о.о. MARIFARM d.o.o.
3. Виробник	САГ МАНУФАКТУРІНГ, С.Л.У., Іспанія (виробництво, первинне та вторинне пакування, контроль та випуск серії) Галенікум Хелс, С.Л., Іспанія (контроль серії (фізико-хімічний)) Лабораторіо Ечеварне, С.А. (контроль серії (мікробіологічний))
4. Проведені дослідження:	√ <u>так</u> о <u>ні</u> 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	Crossover, randomised bioequivalence clinical trial of one formulation of Dutasteride/Tamsulosin 0.5 mg/0.4 mg hard capsules versus Duodart® 0.5 mg/0.4 mg hard capsules after multiple dose administration to healthy volunteers under fed conditions. № GAL-DUTTAM-11 EUDRA CT: 2017-003244-21
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (дослідження біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	З 09.10.2017 по 27.11.2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія
9. Кількість досліджуваних	36
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити відносну біодоступність випробуваного препарату в порівнянні з оригінальним препаратом та продемонструвати їх біоеквівалентність відповідно до встановлених критеріїв. Оцінка переносимості тестового і референтного лікарських засобів.

11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, з двома періодами, з двома послідовностями, при прийомі багатократної оральної дози, перехресне дослідження біоеквівалентності з періодом «відмивки» тривалістю 7 діб.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові добровольці чоловічої статі, які після отримання інформації про мету проекту, можливий ризик і той факт, що вони можуть відмовитись від співпраці в будь-який час, підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. 2. Віком від 18 до 55 років. 3. Без фізичних або психічних розладів. 4. Згода добровольця, спроможного до дітонародження, застосовувати клінічно підтвержені бар'єрні методи контрацепції та не здавати сперму з першого до останнього візиту протягом всього дослідження та, як мінімум, 6 місяців після дослідження; або добровольці, неспроможні до дітонародження та ті, що перенесли хірургічну стерилізацію як мінімум за 6 місяців до дослідження. 5. Нормальні результати фізичного огляду та медичного анамнезу добровольців. 6. Добровольці без клінічно значущих відхилень від норм лабораторних показників гематології, біохімії, серології та аналізів сечі. 7. Добровольці з нормальними життєвими показниками та ЕКГ
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>ДУТАФОРС (Дутастерид / Тамсулозину гідрохлорид), капсули тверді по 0,5 мг/0,4 мг</p> <p>Діючі речовини: дутастерид, тамсулозину гідрохлорид</p> <p>Пероральне застосування</p> <p>Доза 0,5 мг дутастериду /0,4 мг тамсулозину гідрохлориду вводилася багатократно (8 доз на період)</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>ДУОДАРТ[®], капсули тверді по 0,5 мг/0,4 мг</p> <p>Діючі речовини: дутастерид, тамсулозину гідрохлорид</p> <p>Пероральне застосування</p> <p>Доза 0,5 мг дутастериду /0,4 мг тамсулозину гідрохлориду вводилася багатократно (8 доз на період)</p>
15. Супутня терапія	Не застосовувалася
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки біоеквівалентності були застосовані такі критерії: 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень

	фармакокінетичних параметрів $C_{\tau(ss)}$, $C_{\max(ss)}$ & $AUC_{\tau(ss)}$ досліджуваного та референтного препаратів мають бути в межах 80,00% - 125,00% для логарифмічно перетворених даних.												
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка побічних реакцій, результатів аналізів за стандартними лабораторними показниками.												
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> Програмне забезпечення: WinNonlin Professional Edition (Версія 7). Загальна статистика для фармакокінетичних параметрів: кількість спостережень, середнє арифметичне значення, стандартне відхилення, мінімальне та максимальне значення, медіана, коефіцієнт варіації, середнє геометричне значення. Дисперсійний аналіз (ANOVA) логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів - $C_{\tau(ss)}$, $C_{\max(ss)}$ & $AUC_{\tau(ss)}$ та моменти їх спостереження (T_{\max}) з використанням General Linear Model (PROC GLM procedure) of SAS®. 90 % довірчі інтервали для різниці середніх значень, отриманих методом найменших квадратів, для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів $C_{\tau(ss)}$, $C_{\max(ss)}$ & $AUC_{\tau(ss)}$. 												
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки європеїдної та латиноамериканської раси; від 19 до 52 років												
20. Результати ефективності	<p>Проведено оцінку біоеквівалентності досліджуваного та референтного препаратів за фармакокінетичними параметрами:</p> <p>90% Довірчі інтервали та співвідношення середніх геометричних значень параметрів досліджуваного та референтних препаратів (тамсулозин)</p> <table border="1" data-bbox="815 1503 1522 1906"> <thead> <tr> <th>Фармакокінетичні параметри</th> <th>Середнє геометричне співвідношення досліджуваний/референтний ЛЗ (%)</th> <th>90% довірчі інтервали (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$AUC_{\tau(ss)}$ (мкг*год/мл)</td> <td>92,65</td> <td>85,24 – 100,69</td> </tr> <tr> <td>$C_{\max(ss)}$ (мкг/мл)</td> <td>88,91</td> <td>82,61 – 95,69</td> </tr> <tr> <td>$C_{\tau(ss)}$, (мкг/мл)</td> <td>99,17</td> <td>87,99 – 111,76</td> </tr> </tbody> </table>	Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне співвідношення досліджуваний/референтний ЛЗ (%)	90% довірчі інтервали (%)	$AUC_{\tau(ss)}$ (мкг*год/мл)	92,65	85,24 – 100,69	$C_{\max(ss)}$ (мкг/мл)	88,91	82,61 – 95,69	$C_{\tau(ss)}$, (мкг/мл)	99,17	87,99 – 111,76
Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне співвідношення досліджуваний/референтний ЛЗ (%)	90% довірчі інтервали (%)											
$AUC_{\tau(ss)}$ (мкг*год/мл)	92,65	85,24 – 100,69											
$C_{\max(ss)}$ (мкг/мл)	88,91	82,61 – 95,69											
$C_{\tau(ss)}$, (мкг/мл)	99,17	87,99 – 111,76											
21. Результати безпеки	<p>У ході дослідження було зареєстровано 119 ПР (жодна з них не визнана СПР).</p> <p>31 з них визнані пов'язаними з прийомом препарату (в т.ч. можливі, ймовірні та визначені ПР).</p> <p>Досліджувані лікарські препарати порівняні за</p>												

	переносимістю.
22. Висновок (заклучення)	<p>На основі результатів, отриманих у ході дослідження, зроблено висновок, що ДУТАФОРС (Дутастерид / Тамсулозину гідрохлорид), капсули тверді по 0,5 мг/0,4 мг виробництва «SAG Manufacturing» S.L.U., Іспанія, та ДУОДАРТ®, капсули тверді по 0,5 мг/0,4 мг виробництва ГлаксоСмітКляйн S.A., Іспанія, біоеквівалентні в умовах прийому багатократної оральної дози здоровими дорослими суб'єктами після їжі та відповідають літературним даним.</p> <p>Досліджуваний і референтний препарати визначені як безпечні та порівняні за переносимістю.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p><u>Директор ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД»</u></p> <p></p> <hr/> <p>(підпис) <u>Сур С.В.</u> (П. І. Б.)</p>

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ДУТАФОРС
2. Заявник	МАРІФАРМ д.о.о. MARIFARM d.o.o.
3. Виробник	САГ МАНУФАКТУРІНГ, С.Л.У., Іспанія (виробництво, первинне та вторинне пакування, контроль та випуск серії) Галенікум Хелс, С.Л., Іспанія (контроль серії (фізико-хімічний)) Лабораторіо Ечеварне, С.А. (контроль серії (мікробіологічний))
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> <u>так</u> <input type="checkbox"/> <u>ні</u> 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	Crossover, randomised bioequivalence clinical trial of one formulation of Dutasteride/Tamsulosin 0.5 mg/0.4 mg hard capsules versus Duodart® 0.5 mg/0.4 mg hard capsules after a single dose administration to healthy volunteers under fed conditions in a two stage design. № GAL-DUTTAM-08 EUDRA CT: 2017-001592-23
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (дослідження біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	З 30.05.2017 по 07.09.2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія
9. Кількість досліджуваних	36 (дозовані 35)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити відносну біодоступність випробуваного препарату в порівнянні з оригінальним препаратом та продемонструвати їх біоеквівалентність відповідно до встановлених критеріїв. Оцінка переносимості тестового і референтного лікарських засобів.

11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, з двома періодами, з двома послідовностями, при прийомі однократної оральної дози, перехресне дослідження біоеквівалентності з періодом «відмивки» тривалістю 28 діб з двохстадійним дизайном.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові добровольці чоловічої статі, які після отримання інформації про мету проекту, можливий ризик і той факт, що вони можуть відмовитись від співпраці в будь-який час, підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. 2. Віком від 18 до 55 років. 3. Без фізичних або психічних розладів. 4. Згода добровольця, спроможного до дітонародження, застосовувати клінічно підтверджені бар'єрні методи контрацепції та не здавати сперму з першого до останнього візиту протягом всього дослідження та, як мінімум, 6 місяців після дослідження; або добровольці, неспроможні до дітонародження та ті, що перенесли хірургічну стерилізацію як мінімум за 6 місяців до дослідження. 5. Нормальні результати фізичного огляду та медичного анамнезу добровольців. 6. Добровольці без клінічно значущих відхилень від норм лабораторних показників гематології, біохімії, серології та аналізів сечі. 7. Добровольці з нормальними життєвими показниками та ЕКГ
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ДУТАФОРС (Дутастерид / Тамсулозину гідрохлорид), капсули тверді по 0,5 мг/0,4 мг Діючі речовини: дутастерид, тамсулозину гідрохлорид Пероральне застосування Однократна доза: 0,5 мг/0,4 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ДУОДАРТ [®] , капсули тверді по 0,5 мг/0,4 мг Діючі речовини: дутастерид, тамсулозину гідрохлорид Пероральне застосування Однократна доза: 0,5 мг/0,4 мг
15. Супутня терапія	Не застосовувалася
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки біоеквівалентності були застосовані такі критерії: 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-72} для дутастериду і C_{max} та AUC_{0-t} для тамсулозину досліджуваного та референтного препаратів мають бути в межах 80,00% - 125,00% для логарифмічно

	перетворених даних.															
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка побічних реакцій, результатів аналізів за стандартними лабораторними показниками.															
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> Програмне забезпечення: WinNonlin Professional Edition (Версія 7). Визначаються максимальні концентрації (C_{max}) аналітів та моменти їх спостереження (T_{max}). Розраховуються ФК-параметри: площі під ФК-кривими ($AUC_{0-72} / AUC_{0-t}, AUC_{0-\infty}$), константи елімінації (K_{el}), періоди напіввиведення ($t_{1/2}$). Загальна статистика для фармакокінетичних параметрів: кількість спостережень, середнє арифметичне значення, стандартне відхилення, мінімальне та максимальне значення, медіана, коефіцієнт варіації, середнє геометричне значення. Дисперсійний аналіз (ANOVA) логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів - $AUC_{0-72} / AUC_{0-t}, AUC_{0-\infty}$ і C_{max} з використанням General Linear Model (PROC GLM procedure) від SAS®. 90 % довірчі інтервали для різниці середніх значень, отриманих методом найменших квадратів, для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів $AUC_{0-72} / AUC_{0-t}, AUC_{0-\infty}$ і C_{max}. 															
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки європеїдної та латиноамериканської раси; від 19 до 45 років															
20. Результати ефективності	<p>Проведено оцінку біоеквівалентності досліджуваного та референтного препаратів за фармакокінетичними параметрами:</p> <p>90% Довірчі інтервали та співвідношення середніх геометричних значень параметрів досліджуваного та референтних препаратів (дугастерид)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Фармакокінетичні параметри</th> <th>Середнє геометричне співвідношення досліджуваній/референтний ЛЗ (%)</th> <th>90% довірчі інтервали (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-72}</td> <td>102,32</td> <td>97,16 – 107,76</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>100,18</td> <td>90,73 – 110,60</td> </tr> </tbody> </table> <p>Також було визначено параметр $AUC_{0-\infty}$:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Фармакокінетичні параметри</th> <th>Середнє геометричне співвідношення досліджуваній/референтний ЛЗ (%)</th> <th>90% довірчі інтервали (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$</td> <td>110,54</td> <td>103,38 – 118,21</td> </tr> </tbody> </table>	Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне співвідношення досліджуваній/референтний ЛЗ (%)	90% довірчі інтервали (%)	AUC_{0-72}	102,32	97,16 – 107,76	C_{max}	100,18	90,73 – 110,60	Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне співвідношення досліджуваній/референтний ЛЗ (%)	90% довірчі інтервали (%)	$AUC_{0-\infty}$	110,54	103,38 – 118,21
Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне співвідношення досліджуваній/референтний ЛЗ (%)	90% довірчі інтервали (%)														
AUC_{0-72}	102,32	97,16 – 107,76														
C_{max}	100,18	90,73 – 110,60														
Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне співвідношення досліджуваній/референтний ЛЗ (%)	90% довірчі інтервали (%)														
$AUC_{0-\infty}$	110,54	103,38 – 118,21														

90% Довірчі інтервали та співвідношення середніх геометричних значень параметрів досліджуваного та референтних препаратів (тамсулозин)

Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне співвідношення досліджуваній/референтний ЛЗ (%)	90% довірчі інтервали (%)
AUC _{0-t}	94,07	89,41 – 98,98
C _{max}	93,72	85,90 – 102,26

Також було визначено параметр AUC_{0-∞}:

Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне співвідношення досліджуваній/референтний ЛЗ (%)	90% довірчі інтервали (%)
AUC _{0-∞}	108,46	101,37 – 116,06

21. Результати безпеки

У ході дослідження було зареєстровано 41 ПР (жодна з них не визнана СПР). 22 з них визнані не пов'язаними з прийомом препарату; 15 ПР визнані умовними; 4 ПР мали можливий причинно-наслідковий зв'язок. Досліджувані лікарські препарати порівняні за переносимістю.

22. Висновок (заключення)

На основі результатів, отриманих у ході дослідження, зроблено висновок, що ДУТАФОРС (Дутастерид / Тамсулозину гідрохлорид), капсули тверді по 0,5 мг/0,4 мг виробництва «SAG Manufacturing» S.L.U., Іспанія, та ДУОДАРТ®, капсули тверді по 0,5 мг/0,4 мг виробництва ГлаксоСмітКляйн S.A., Іспанія, біоеквівалентні в умовах прийому однократної дози здоровими дорослими суб'єктами після їжі та відповідають літературним даним.

Досліджувані і референтні препарати визначені як безпечні та порівняні за переносимістю.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Директор ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД»



(підпис)

Сур С.В.
(П. І. Б.)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	ДУТАФОРС				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	о	так	√	<u>ні</u>	ДУТАФОРС, капсули тверді по 0,5 мг/0,4 мг. Власні доклінічні дослідження не вимагаються.
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	н/п				
2) вторинна фармакодинаміка	н/п				
3) фармакологія безпеки	н/п				
4) фармакодинамічні взаємодії	н/п				
3. Фармакокінетика:					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	н/п				
2) всмоктування	н/п				
3) розподіл	н/п				
4) метаболізм	н/п				
5) виведення	н/п				
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	н/п				
7) інші фармакокінетичні дослідження	н/п				
4. Токсикологія:					
1) токсичність у разі одноразового введення	н/п				

2) токсичність у разі повторних введень	н/п
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	н/п
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	н/п
4) канцерогенність:	н/п
довгострокові дослідження	н/п
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	н/п
додаткові дослідження	н/п
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	н/п
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	н/п
ембріотоксичність	н/п
пренатальна і постнатальна токсичність	н/п
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	н/п
б) місцева переносимість	н/п
7) додаткові дослідження токсичності:	н/п
антигенність (утворення антитіл)	н/п
імунотоксичність	н/п
дослідження механізмів дії	н/п

лікарська залежність	н/п
токсичність метаболітів	н/п
токсичність домішок	н/п
інше	н/п
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	ДУТАФОРС, капсули тверді по 0,5 мг/0,4 мг є генеричним ЛЗ. Власні доклінічні дослідження не вимагаються.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Директор ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД»</p>  <p>Сур С.В. (П. І. Б.)</p>