

Додаток 29  
 до Наказу про проведення експертизи  
 реєстраційних матеріалів на лікарські  
 засоби, що подаються на  
 державну реєстрацію (повторну  
 реєстрацію), а також  
 експертизи матеріалів про внесення  
 змін у реєстраційні матеріали  
 протягом строку дії  
 реєстраційного свідоцтва  
 (пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного свідоцтва):	Уробутин, таблетки 5 мг
1) тип лікарського засобу, для якого була проведена або запланована реєстрація	Це – заявка на лікарський засіб-генерик.
2) проведені дослідження	НІ Цей лікарський засіб відповідає визначенню лікарського засобу-генерика відповідно до Статті 10.1 (a) (iii) Директиви 2001/83/ЕС з поправками, оскільки він має такий самий якісний та кількісний склад діючих речовин, що й еталонний засіб, таку саму лікарську форму, що й еталонний засіб, і тому доклінічні дослідження не проводилися.
2. Фармакологія:	Не застосовується
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується
3) фармакологія безпеки	Не застосовується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти про їх перевірку	ТАК, Див. Додаток № 16.5.2, Звіт про валідацію



перевірку	Див. Додаток № 16.5.2, Звіт про валідацію методу № MV-347-10
2) всмоктування	Не застосовується
3) розподіл	Не застосовується
4) метаболізм	Не застосовується
5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія:	
1) токсичність при разовому застосуванні	Не застосовується
2) токсичність повторних доз	Не застосовується
3) генотоксичність: в лабораторних умовах	Не застосовується
у природних умовах (у тому числі донарахування з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Не застосовується
Довгострокові дослідження	Не застосовується
Короткострокові або середньострокові дослідження	Не застосовується
Додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна та ембріотоксичність:	Не застосовується
Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
Пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується



Дослідження, в яких препарат вводили потомству (незрілим тваринам) та/або оцінювався віддалений ефект	Не застосовується	
6) місцева переносимість	Не застосовується	
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується	
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується	
імунотоксичність	Не застосовується	
вивчення механізмів дії	Не застосовується	
наркотична залежність	Не застосовується	
токсичність метаболітів	Не застосовується	
токсичність домішок	Не застосовується	
інше	Не застосовується	
5. Висновки щодо доклінічного дослідження	Лікарський засіб, за одержанням реєстраційного посвідчення на який ми звертаємось, є еквівалентом-генериком лікарського засобу Дитропан, таблетки 5 мг, виробництва «Санofi-Авентіс», Сполучене Королівство, має такий самий якісний і кількісний склад активних речовин, як еталонний лікарський засіб.	
Заявник (власник реєстраційного свідоцтва)	Аша Дасгупта (Asha Dasgupta)	Підписано в електронному вигляді Ашою Дасгуптою (Asha Dasgupta) DN: cn=Аша Дасгупта, o=»Інтас Фармасьютікалс Лімітед» (Intas Pharmaceuticals Limited), ou=Відділ нормативно-правового регулювання, email=adasgupta@intaspharma.com, c=IN Дата: 23.04.2020 18:13:47 +05'30'
	Аша Дасгупта (прізвище, ім'я, по батькові)	

*Звернення здійснено через портал  
Бізнесу Анди*



Додаток 30  
 до Наказу про проведення експертизи  
 реєстраційних матеріалів на лікарські  
 засоби, що подаються на  
 державну реєстрацію (повторну  
 реєстрацію), а також  
 експертизи матеріалів про внесення  
 змін у реєстраційні матеріали  
 протягом строку дії  
 реєстраційного свідоцтва  
 (пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного свідоцтва)	Уробутин, таблетки 5 мг
2. Заявник	ТОВ «Аккорд Хелскеа Польща» (Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o)
3. Виробник	<b>Виробнича ділянка 1:</b> <b>«Інтас Фармасьютікалс Лімітед»</b> <b>(Intas Pharmaceuticals Limited)</b> Ділянка № 457, 458, Саркхей-Бавла Хайвей, Матода, Сананд, Ахмедабад – 382210, Гуджарат, Індія (Plot No. 457, 458, Sarkhej – Bavla Highway, Matoda, Sanand, Ahmedabad – 382 210, Gujarat, India) <b>Виробнича ділянка 2:</b> <b>«Інтас Фармасьютікалс Лімітед»</b> <b>(Intas Pharmaceuticals Limited)</b> Кемп Роуд, Селакві, Дехрадун, Уттаракханд, 248197, Індія (Camp Road, Selaqui Dehradun, Uttarakhand, 248197, India)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася	Це – заявка на препарат-генерик Таблетки





або планується реєстрація	
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите дослідження біоеквівалентності із застосуванням однократних пероральних доз двох препаратів Оксибутиніну, таблетки 5 мг, у здорових дорослих чоловіків-добровольців за умови прийому натще. № протоколу: 287-09 Дата: 28 грудня 2009 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічних досліджень	27 січня 2010 р. – 07 лютого 2010 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 32 Фактична: 34 (два додаткових учасника)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна ціль:</b> Порівняти біодоступність та охарактеризувати профіль фармакокінетики випробуваного препарату спонсора у порівнянні з еталонним препаратом у здорових дорослих чоловіків-добровольців за умови прийому натще та оцінити біоеквівалентність. <b>Вторинна ціль:</b> Проконтролювати безпеку для учасників.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома препаратами, двома періодами, двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності із застосуванням однократних пероральних доз, за участю здорових дорослих чоловіків-добровольців за умови прийому натще.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки віком 18-55 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 кг/м <sup>2</sup> (включно), які надали свою письмову добровільну інформовану згоду під час залучення до участі у дослідженні. Вони не мали будь-яких суттєвих захворювань або клінічно суттєвих аномальних результатів будь-яких процедур проведених процедур скринінгу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Оксибутинін, таблетки 5 мг Після утримання від прийому їжі протягом ночі (принаймні 10 годин), учасникам випробування вводили однократну пероральну дозу випробуваного або еталонного лікарського засобу із 240 мл води кімнатної температури, який учасники приймали у положенні сидячі згідно з графіком рандомізації в умовах відкритого випробування. Дотримання режиму введення визначалося шляхом огляду ротової порожнини учасників випробування із застосуванням ліхтарика



	та шпателя навченим персоналом випробування негайно після прийому дози препарату під час кожного періоду.	
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Дитропан®, таблетки 5 мг Після утримання від прийому їжі протягом ночі (принаймні 10 годин), учасникам випробування вводили однократну пероральну дозу випробуваного або еталонного лікарського засобу із 240 мл води кімнатної температури, який учасники приймали у положенні сидячі згідно з графіком рандомізації в умовах відкритого випробування. Дотримання режиму введення визначалося шляхом огляду ротової порожнини учасників випробування із застосуванням ліхтарика та шпателя навченим персоналом випробування негайно після прийому дози препарату під час кожного періоду.	
15. Супутня терапія	Не застосовується	
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки ефективності було відібрано 23 зразка цільної крові під час кожного періоду у моменти часу, зазначені у протоколі. Концентрації оксibuтиніну та N-дезетилоксибутиніну у плазмі кількісно визначали за допомогою валідованого методу рідинної хроматографії-тандемної мас-спектрометрії. Були одержані стандартні некомпартментні фармакокінетичні параметри для оксibuтиніну та N-дезетилоксибутиніну.	
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали з періоду скринінгу до закінчення дослідження. Її оцінювали шляхом клінічних оглядів, оцінки основних показників життєдіяльності, виконання електрокардіограми (ЕКГ), рентгенівського дослідження грудної клітки (передньо-задня проекція), аналізу клінічних лабораторних параметрів (таких як гематологія, біохімія крові, електроліти сироватки, аналіз сечі та імунологія), суб'єктивних симптомів, та шляхом реєстрації і контролю небажаних явищ.	
18. Статистичні методи	Фармакокінетичні параметри, перелічені нижче, були одержані окремо для кожного проаналізованого учасника випробування з профілів залежності концентрацій оксibuтиніну та N-дезетилоксибутиніну в плазмі від часу. Набір даних для оцінки фармакокінетичних параметрів був підготовлений із застосуванням програмного забезпечення WinNonlin Professional (версія 5.0.1).	
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<b>Середнє ± стандартне відхилення</b>	
	<b>n=32</b>	
	<b>(учасники, які отримували дози досліджуваного препарату, та учасники, які повністю пройшли усі фази дослідження)</b>	
	Параметр (одиниці)	
	Вік (роки)	24,5 ± 3,84
	Вага (кг)	60,04 ± 7,183
	Зріст (см)	168,00 ± 5,754
	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	21,254 ± 2,1364
20. Результати ефективності	<b>Висновок стосовно оксibuтиніну</b>	
	Усереднені фармакокінетичні параметри оксibuтиніну для еталонного лікарського засобу-А та випробуваного лікарського засобу-В для 32 учасників випробування зведені у наступних таблицях. Таблиця: Параметри описової статистики для усереднених даних для досліджуваних препаратів – Оксibuтинін (n=32) Результати аналізу ефективності	
	Параметри (одиниці)	<b>Середнє ± стандартне відхилення (SD)</b> <b>(дані без трансформації)</b>
	Еталонний засіб-А	Випробуваний засіб-В
	T <sub>max</sub> (год.)*	0,750 0,500



$C_{max}$ (нг/мл)	10,265 ± 5,5460	10,032 ± 6,0840
$AUC_{0-t}$ (нг.год./мл)	21,667 ± 11,4640	21,870 ± 11,7118
$AUC_{0-\infty}$ (нг.год./мл)	22,791 ± 11,9897	23,109 ± 12,5813
$\lambda_z$ (1/год.)	0,154 ± 0,1108	0,170 ± 0,1243
$t_{1/2}$ (год.)	7,015 ± 4,4002	7,857 ± 6,8781
$AUC$ % екстрапол. Obs (%)	4,819 ± 2,6622	4,835 ± 2,9267

\*  $T_{max}$  представлений як медіана

**Таблиця: Середні геометричні, обчислені методом найменших квадратів, співвідношення та 90%-й довірчий інтервал для оксидутиніну (n=32)**

Параметри (одиниці)	(Логарифмічно трансформовані) Середні геометричні, обчислені методом найменших квадратів			90%-й довірчий інтервал (параметричний)
	Випроб. Засіб-В	Еталонний засіб-А	Співвідношення (В/А)%	
$C_{max}$ (нг/мл)	8,566	9,055	94,6	84,63-105,75%
$AUC_{0-t}$ (нг.год./мл)	18,954	19,067	99,4	91,59-107,89%
$AUC_{0-\infty}$ (нг.год./мл)	19,926	20,040	99,4	91,34-108,24%

**Статистична потужність**

Було виявлено, що статистична потужність для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів –  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  і  $AUC_{0-\infty}$  становить 95,1%, 99,7% і 99,5%.

**Підсумкові дані для N-дезетилоксибутиніну:**

Усереднені фармакокінетичні параметри N-дезетилоксибутиніну для еталонного лікарського засобу-А та випробуваного лікарського засобу-В для 32 учасників випробування зведені у наступних таблицях.

**Таблиця: Параметри описової статистики для усереднених даних для досліджуваних препаратів – N-дезетилоксибутинін (n=32)**

**Результати аналізу ефективності**

Параметри (одиниці)	Середнє ± стандартне відхилення (SD) (дані без трансформації)	
	Еталонний засіб-А	Випробуваний засіб-В
$T_{max}$ (год.)*	1,000	1,000
$C_{max}$ (нг/мл)	61,698 ± 13,6437	60,500 ± 13,8885
$AUC_{0-t}$ (нг.год./мл)	257,975 ± 105,6697	254,725 ± 99,4917
$AUC_{0-\infty}$ (нг.год./мл)	262,352 ± 108,3706	259,385 ± 102,4495
$\lambda_z$ (1/год.)	0,239 ± 0,0879	0,235 ± 0,0950
$t_{1/2}$ (год.)	3,405 ± 1,6548	3,606 ± 1,9173
$AUC$ % екстрапол. Obs (%)	1,566 ± 0,7730	1,656 ± 0,7723

\*  $T_{max}$  представлений як медіана

**Таблиця: Середні геометричні, обчислені методом найменших квадратів, співвідношення та 90%-й довірчий інтервал для N-дезетилоксибутиніну (n=32)**

Параметри (одиниці)	(Логарифмічно трансформовані) Середні геометричні, обчислені методом найменших квадратів	90%-й довірчий інтервал (параметричний)
---------------------	---	---



	Випроб. Засіб-В	Еталонний засіб-А	Співвідношення (В/А)%	
$C_{max}$ (нг/мл)	58,944	60,399	97,6%	92,83-102,59%
$AUC_{0-t}$ (нг.год./мл)	237,495	239,979	99,0%	93,88-104,33%
$AUC_{0-\infty}$ (нг.год./мл)	241,501	243,804	99,1%	93,94-104,45%
<p><b>Статистична потужність</b></p> <p>Було виявлено, що статистична потужність для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів – <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-\infty}</math> становить 100,0%, 100,0% і 100,0%.</p>				
21. Результати безпеки	<p>Летальних випадків, серйозних чи значних небажаних явищ зафіксовано не було.</p> <p>Шість небажаних явищ, відзначених під час дослідження, були легкими за своєю природою.</p> <p>Два небажаних явища (нудота) були пов'язані із досліджуваним лікарським засобом, у той час як чотири інших небажаних явища не були пов'язані з досліджуваним лікарським засобом.</p> <p>Не спостерігалось клінічно значущих змін в основних показниках життєдіяльності та лабораторних параметрах у учасників випробування, які повністю пройшли процедури після дослідження, включно з оцінкою безпеки наприкінці дослідження.</p>			
22. Висновок (заключення)	<p>Після завершення клінічної частини дослідження, результати, одержані в усіх учасників дослідження, які повністю пройшли процедури після дослідження, у тому числі визначення лабораторних параметрів та основних показників життєдіяльності, підтвердили відсутність значних змін у стані здоров'я учасників дослідження.</p> <p>Випробуваний лікарський засіб-В [Оксибутинін, таблетки 5 мг (виробництва компанії «Інтас Фармасьютікалс, Лтд.» (Intas Pharmaceuticals, Ltd.), Індія. Номер серії - K6391)] у порівнянні з еталонним лікарським засобом-А [Дитропан*, таблетки 5 мг (виробництва «Санофі Вінтроп Індастріз» (Sanofi Winthrop Industries), Франція. Номер серії - 8T036)] відповідає критеріям біоеквівалентності за такими параметрами, як швидкість та ступінь всмоктування, як зазначено у протоколі.</p>			
Заявник (власник реєстраційного свідоцтва)	підпис			
	<p><u>Dr. Patel Piyush M</u> (прізвище, ім'я, по батькові)</p>			





1

Annex 29  
to the Order of expert evaluation conduction  
of registration materials on medicinal  
products submitted to state  
registration (re-registration), as well as  
expert evaluation of materials on making  
amendments to registration materials  
during validity term of  
Registration Certificate  
(point 4 section IV)

**REPORT  
on preclinical studies**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number):	Urobutin Tablets 5 mg
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic.
2) conducted studies	NO  The product meets the detemitin of a generic medicinal products as defined in Article 10.1 (a) (iii) of Directive 2001/83/EC as amended, since it has the same qualitative and quantitative composition of the active substance with reference product , the same dosage form with reference product, no preclinical studies were performed.
2. Pharmacology:	NA
1) primary pharmacodynamics	NA
2) secondary pharmacodynamics	NA
3) safety pharmacology	NA
4) pharmacodynamic interactions	NA
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	Yes, Refer Appendix No. 16.5.2, Method validation report No. MV-347-10

КОПИЯ ВРНА



2) absorption	NA
3) distribution	NA
4) metabolism	NA
5) elimination	NA
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	NA
7) other pharmacokinetic studies	NA
4. Toxicology:	
1) single use toxicity	NA
2) repeated doses toxicity	NA
3) genotoxicity: in vitro	NA
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	NA
4) cancerogenicity:	NA
Long-term studies	NA
Short-term studies or medium-term studies	NA
Additional studies	NA
5) reproductive and developmental toxicity:	NA
Effect on fertility and early embryonal development	NA
embryotoxicity	NA
Prenatal and postnatal toxicity	NA
Studies where the product is administered to offspring (immature animals) and/or remote effect is estimated	NA



8

6) local tolerability	NA
7) additional toxicity studies:	NA
antigenicity (formation of antibodies)	NA
immunotoxicity	NA
study of mechanisms of action	NA
drug dependence	NA
metabolite toxicity	NA
impurity toxicity	NA
other	NA
5. Conclusions regarding preclinical study	The product we are applying for the grant of marketing authorization is the generic equivalent to Ditropan 5 mg tablets manufactured by Sanofi-Aventis, UK, having the same qualitative and quantitative composition in terms of active substance(s) as the comparator product.

Applicant (Registration  
Certificate holder)

Asha Dasgupta

Digitally signed by Asha Dasgupta  
DN: cn=Asha Dasgupta, o=Intas  
Pharmaceuticals Limited, ou=Regulatory Affairs,  
email=adasgupta@intaspharma.com, c=IN  
Date: 2020.04.23 18:13:47 +05'30'

(signature)

Asha Dasgupta

(surname, name, father's name)

КОПІЯ ВІРНА

Annex 30  
to the Order of expert evaluation conduction  
of registration materials on medicinal  
products submitted to state  
registration (re-registration), as well as  
expert evaluation of materials on making  
amendments to registration materials  
during validity term of  
Registration Certificate  
(point 4 section IV)

**REPORT  
on clinical trial**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	Urobotin Tablets 5 mg
2. Applicant	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
3. Manufacturer	<b>Manufacturing Site 1:</b> <b>Intas Pharmaceuticals Limited</b> Plot No. 457, 458, Sarkhej - Bavla Highway, Matoda, Sanand, Ahmedabad – 382 210, Gujarat, India  <b>Manufacturing Site 2:</b> <b>Intas Pharmaceuticals Limited</b> Camp Road, Selaqui Dehradun, Uttarakhand, 248197, India
4. Conducted studies:	yes
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic. Tablets

**КОПІЯ ВІРНА**



5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	An open label, single oral dose, bioequivalence study of two formulations of Oxybutynin Tablets 5 mg in healthy, adult, human male subjects under fasting conditions  Protocol No.: 287-09 Date: 28 December, 2009
6. Clinical trial phase	Phase – I (Bioequivalence)
7. Period of clinical trial conduction	27 January 2010 to 07 February 2010
8. Countries where clinical trial has been conducted	India
9. Number of enrolled population	Planned:32 Actual: 34 (including two additional subjects)
10. Aim and secondary goals of clinical trial	<b>Primary objective</b> To compare the bioavailability and characterize the pharmacokinetic profile of the sponsor's test formulation relative to that of reference formulation in healthy, adult, human male subjects under fasting conditions and to assess the bioequivalence. <b>Secondary objective</b> To monitor the safety of the subjects.
11. Design of clinical trial	An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, two-sequence, single oral dose, crossover bioequivalence study in healthy, adult, human male subjects under fasting conditions
12. Main criteria for enrollment	Healthy male subjects, aged between 18-55 years (both inclusive), having a Body Mass Index (BMI) between 18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> (both inclusive) and having given their voluntary written informed consent were enrolled in the study. They did not have any significant diseases or clinically significant abnormal findings in any of the screening procedures carried out.
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	Oxybutynin Tablets 5 mg  After an overnight fast of at least 10 hours, the subjects were administered a single oral dose of either the test or the reference product with 240 mL of water at an ambient temperature, and with the subjects in the sitting posture as per the randomization schedule and under open-label conditions. Compliance for the dosing was assessed by examination of the oral cavity of the subjects using a torch and spatula by the trained study personnel immediately after dose administration in each period.
14. Reference product, dose,	Ditropan <sup>®</sup> 5 mg Tablets

КОПІЯ ВІРНА





method of administration, strength	After an overnight fast of at least 10 hours, the subjects were administered a single oral dose of either the test or the reference product with 240 mL of water at an ambient temperature, and with the subjects in the sitting posture as per the randomization schedule and under open-label conditions. Compliance for the dosing was assessed by examination of the oral cavity of the subjects using a torch and spatula by the trained study personnel immediately after dose administration in each period.						
15. Concurrent therapy	Not applicable						
16. Criteria for efficiency assessment	For the efficacy evaluations, a total of 23 whole blood samples were collected in each period at the time points specified in the protocol. The concentration of Oxybutynin and N-desethyloxybutynin in the plasma was quantified by a validated LC-MS/MS method. Standard non-compartmental pharmacokinetic parameters were derived for Oxybutynin and N-desethyloxybutynin.						
17. Criteria for safety assessment	Safety was assessed from the screening period to the end of the study. It was assessed through clinical examinations, vital signs assessment, Electrocardiogram (ECG), X-ray chest (postero-anterior view), Clinical laboratory parameters (e.g. hematology, biochemistry, serum electrolytes, urine analysis and immunology), subjective symptomatology and by recording and monitoring of adverse events.						
18. Statistical methods	The pharmacokinetic parameters listed below were derived individually for each analyzed subject from the concentration vs. time profiles of Oxybutynin and N-desethyloxybutynin in plasma. Dataset for the estimation of pharmacokinetic parameters was prepared using WinNonlin Professional Software (Version 5.0.1).						
19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)	<b>Parameter (Units)</b>	<b>Mean ± SD n=32 (Dosed Subjects and Subjects completing all phases of the study)</b>					
	Age (years)	24.5 ± 3.84					
	Weight (kg)	60.04 ± 7.183					
	Height (cm)	168.00 ± 5.754					
	BMI (kg / m <sup>2</sup> )	21.254 ± 2.1364					
20. Results of efficiency	<p><b>Summary for Oxybutynin:</b></p> <p>The mean pharmacokinetic parameters of Oxybutynin for Reference Product-A and Test Product-B for Thirty two subjects are summarized in the following tables.</p> <p>Table : Descriptive Statistics of Formulation Means for Oxybutynin (n=32)</p> <p>Efficacy results</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td rowspan="2" style="width: 50%; text-align: center; vertical-align: middle;">Parameters (Units)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">Mean ± SD (Un-transformed data)</td> </tr> <tr> <td style="width: 25%; text-align: center;">Reference Product-A</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">Test Product-B</td> </tr> </table>		Parameters (Units)	Mean ± SD (Un-transformed data)		Reference Product-A	Test Product-B
Parameters (Units)	Mean ± SD (Un-transformed data)						
	Reference Product-A	Test Product-B					





Tmax (h)*	0.750	0.500
Cmax (ng / mL)	10.265 ± 5.5460	10.032 ± 6.0840
AUC0-t (ng.h / mL)	21.667 ± 11.4640	21.870 ± 11.7118
AUC0-∞ (ng.h / mL)	22.791 ± 11.9897	23.109 ± 12.5813
λ <sub>z</sub> (1 / h)	0.154 ± 0.1108	0.170 ± 0.1243
t½ (h)	7.015 ± 4.4002	7.857 ± 6.8781
AUC_% Extrap_Obs (%)	4.819 ± 2.6622	4.835 ± 2.9267

\* Tmax is represented as median value.

**Table : Geometric Least Squares Mean, Ratios and 90% Confidence Interval for Oxybutynin (n=32)**

Parameters (Units)	(ln-transformed) Geometric Least Squares Mean			90% Confidence Interval (Parametric)
	Test Product-B	Reference Product-A	Ratio (B / A)%	
C <sub>max</sub> (ng / mL)	8.566	9.055	94.6	84.63-105.75%
AUC <sub>0-t</sub> (ng.h / mL)	18.954	19.067	99.4	91.59-107.89%
AUC <sub>0-∞</sub> (ng.h / mL)	19.926	20.040	99.4	91.34-108.24%

**Power**

The power of test for ln-transformed pharmacokinetic parameters, C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> and AUC<sub>0-∞</sub> was found to be 95.1%, 99.7% and 99.5%.

**Summary for N-desethyloxybutynin:**

The mean pharmacokinetic parameters of N-desethyloxybutynin for Reference Product-A and Test Product-B for Thirty two subjects are summarized in the following tables.

**Table : Descriptive Statistics of Formulation Means for N-desethyloxybutynin (n=32)**

**Efficacy results**

Parameters (Units)	Mean ± SD (Un-transformed data)	
	Reference Product-A	Test Product-B



$T_{max}$ (h)*	1.000	1.000
$C_{max}$ (ng / mL)	61.698 ± 13.6437	60.500 ± 13.8885
AUC <sub>0-t</sub> (ng.h / mL)	257.975 ± 105.6697	254.725 ± 99.4917
AUC <sub>0-∞</sub> (ng.h / mL)	262.352 ± 108.3706	259.385 ± 102.4495
$\lambda_z$ (1 / h)	0.239 ± 0.0879	0.235 ± 0.0950
$t_{1/2}$ (h)	3.405 ± 1.6548	3.606 ± 1.9173
AUC_% Extrapolation (%)	1.566 ± 0.7730	1.656 ± 0.7723

\*  $T_{max}$  is represented as median value.

**Table : Geometric Least Squares Mean, Ratios and 90% Confidence Interval for N-desethoxybutynin (n=32).**

Parameters (Units)	(ln-transformed) Geometric Least Squares Means			90% Confidence Interval (Parametric)
	Test Product-B	Reference Product-A	Ratio (B / A)%	
$C_{max}$ (ng / mL)	58.944	60.399	97.6%	92.83-102.59%
AUC <sub>0-t</sub> (ng.h / mL)	237.495	239.979	99.0%	93.88-104.33%
AUC <sub>0-∞</sub> (ng.h / mL)	241.501	243.804	99.1%	93.94-104.45%

**Power**

The power of test for ln-transformed pharmacokinetic parameters,  $C_{max}$ , AUC<sub>0-t</sub> and AUC<sub>0-∞</sub> was found to be 100.0%, 100.0% and 100.0%

21. Results of safety	<p>There was no death or serious or significant adverse event.</p> <p>Six adverse events reported during the study were mild in nature.</p> <p>Two AE (Nausea) were related to administer IMP while other four AEs were not related to administer IMP.</p> <p>There were no clinically significant changes in vital signs and Laboratory parameters in subjects who completed post study procedure including completion of end study safety assessment.</p>
22. Conclusion (assessment)	<p>Upon conclusion of the clinical portion of the study, the results from all subjects, who completed post-study procedures including laboratory tests and vital signs measurements, confirmed the absence of significant changes in the subjects' state of health.</p>

КОPIЯ ВІРНА