

Додаток 29

до Порядку проведення експертної оцінки реєстраційних матеріалів для лікарських засобів, поданих для державної реєстрації (перереєстрації), а також для експертної оцінки матеріалів щодо внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом строку дії реєстраційного посвідчення (п. 4 розділу IV)

ЗВІТ ПРО ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Назва лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, якщо такий є):	Омлос Дуо (Omlos Duo)
1) тип лікарського засобу, за яким було здійснено або передбачається реєстрація	Генеричний
2) проведені дослідження	Ні. У відповідності з вимогами до застосування генеричних препаратів, викладених у «Наказі Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426», для генеричних препаратів жодних результатів власних токсикологічних чи фармакологічних досліджень чи клінічних досліджень не потрібно, тому вони не наводяться. Решта розділів Додатку 29 не застосовуються до цього генеричного препарату.
2. Фармакологія:	
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 валідацію	не застосовується
2) абсорбція	не застосовується
3) розподіл	не застосовується
4) метаболізм	не застосовується
5) елімінація	не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	не застосовується
4. Токсикологія:	
1) однодозова токсичність	не застосовується

*Представник
Завантажено
Розділ 4. А*

2) токсичність при повторних дозах	не застосовується
3) генотоксичність: in vitro	не застосовується
in vivo (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики)	не застосовується
4) канцерогенність:	не застосовується
тривалі дослідження	не застосовується
короткотермінові дослідження або дослідження середньої тривалості	не застосовується
додаткові дослідження	не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	не застосовується
вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	
ембріотоксичність	не застосовується
пренатальна та постнатальна токсичність	не застосовується
дослідження, в рамках яких лікарський засіб вводять потомству (не дозрілим тваринам) та/або оцінюють на довготривалі наслідки	не застосовується
6) місцева переносимість	не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	не застосовується
імунотоксичність	не застосовується
дослідження механізму дії	не застосовується
залежність від лікарського засобу	не застосовується
метаболічна токсичність	не застосовується
токсичність домішок	не застосовується
інше	не застосовується
5. Висновки доклінічного дослідження	не застосовується

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

підпис та печатка _____
(підпис)

Єлена Лазова, фарм. спец.
Керівник регуляторного відділу
АЛКАЛОЇД АД Скоп'є
(ім'я, по батькові, прізвище)

	Annex 29 to the Procedure for expert evaluation of registration materials for medicinal products filed for state registration (re-registration) as well as for expert evaluation of materials on amending registration materials during registration certificate validity term (Clause 4, Section IV)
--	--

PRECLINICAL STUDY REPORT

1. Name of the medicinal product (registration certificate number, if any):	Omlos Duo
1) medicinal product type by which the registration was made or is anticipated	generic
2) studies conducted	No. According to the requirements for generic applications laid out in the "Ministry Of Health Of Ukraine Order 26.08.2005 № 426", for generic products, no results of own toxicological or pharmacological studies or clinical trials are required, hence none are provided. The remainder sections of Annex 29 are not applicable for this generic product.
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	n/a
2) secondary pharmacodynamics	n/a
3) safety pharmacology	n/a
4) pharmacodynamic interactions	n/a
3. Pharmacokinetics:	

1) analytical methods and reports on their validation	n/a
2) absorption	n/a
3) distribution	n/a
4) metabolism	n/a
5) elimination	n/a
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	n/a
7) other pharmacokinetic studies	n/a
4. Toxicology:	
1) single-dose toxicity	n/a
2) repeated dose toxicity	n/a
3) genotoxicity: in vitro	n/a
in vivo (including additional toxicokinetics assessment)	n/a
4) carcinogenicity:	n/a
long-term studies	n/a
short-term studies or medium duration studies	n/a
additional studies	n/a
5) reproductive toxicity and toxic effects on offspring development:	n/a

impact on fertility and early embryonic development	
embryotoxicity	n/a
prenatal and postnatal toxicity	
studies under which the medicinal product is administered to offspring (non-mature animals) and/or evaluated for long-term effects	n/a
6) local tolerance	n/a
7) additional toxicity studies:	n/a
antigenicity (antibody formation)	n/a
immunotoxicity	n/a
mechanism of action studies	n/a
drug dependability	n/a
metabolite toxicity	n/a
toxicity of admixtures	n/a
other	n/a
5. Preclinical study conclusions	n/a

Applicant (registration certificate holder)

Jelena Lazova
(signature)



Jelena Lazova, pharm. spec
Head of Regulatory Affairs
ALKALOID AD Skopje

	Annex 30 to the Procedure for expert evaluation of registration materials for medicinal products filed for state registration (re-registration) as well as for expert evaluation of materials on amending registration materials during registration certificate validity term (Clause 4, Section IV)
--	--

CLINICAL TRIAL REPORT 01

1. Name of the medicinal product (registration certificate number, if any):	Omlos Duo
2. Applicant	Alkaloid AD Skopje Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, Republic of North Macedonia
3. Manufacturer	Laboratorios Leon Farma, S.A., Spain
4. Studies conducted:	yes no if 'no', substantiate
1) medicinal product type by which the registration was made or is anticipated	generic
5. Clinical trial full name, coded clinical trial number	Single Dose Crossover Comparative Bioavailability Study of Dutasteride / Tamsulosin 0.5 mg/0.4 mg Capsules in Healthy Male Volunteers / Fasting state Study ZNV-P0-421
6. Clinical trial phase	Phase I Bioequivalence study

7. Clinical trial time frame	from 08.07.2016 to 11.08.2016
8. Countries where the clinical trial was conducted	Canada
9. Number of persons under study	planned: 48 actual: 48
10. Clinical trial purpose and secondary objectives	Evaluate and compare the bioavailability and therefore to assess the bioequivalence of two different formulations of dutasteride/tamsulosin after a single oral dose administration under fasting conditions.
11. Clinical trial design	The study was a single center, randomized, single dose, laboratory-blinded, 2-period, 2-sequence, crossover design in healthy male subjects. The investigational products were administered under fasting conditions
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • male subjects, at least 18 years of age. • non- or ex-smokers • body mass index (BMI) $\geq 18.50 \text{ kg/m}^2$ and $< 30.00 \text{ kg/m}^2$ • no clinically significant abnormality found in the 12-lead ECG performed at study entry • healthy according to medical history, complete physical examination (including vital signs) and laboratory tests (general biochemistry, hematology and urinalysis)
13. Medicinal product under study, administration route, efficiency	<p>Test: 1 x Dutasteride/Tamsulosin HCl 0.5 mg/0.4 mg capsule</p> <p>Regimen: Single dose of 0.5 mg/0.4 mg</p> <p>Route of administration: Oral</p>
14. Comparison medicinal product, dosage, administration route, efficiency	<p>Reference: 1 x Duodart[®] (Dutasteride/Tamsulosin HCl) 0.5 mg/0.4 mg capsule</p> <p>Regimen: Single dose of 0.5 mg/0.4 mg</p> <p>Route of administration: Oral</p>

15. Concomitant therapy	No concomitant drug therapy was allowed during the study.
16. Efficacy assessment criteria	<p>Criteria for Bioequivalence:</p> <p>Statistical inference of dutasteride was to be based on a bioequivalence approach using the following standards:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The ratio of geometric LSmeans with corresponding 90% confidence interval calculated from the exponential of the difference between the Test and Reference products for the ln-transformed parameters C_{max} and AUC_{0-72} should all be within the 80.00 to 125.00% bioequivalence range. <p>Statistical inference of tamsulosin was to be based on a bioequivalence approach using the following standards:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The ratio of geometric LSmeans with corresponding 90% confidence interval calculated from the exponential of the difference between the Test and Reference products for the ln-transformed parameters C_{max}, AUC_{0-T} and $AUC_{0-\infty}$ should all be within the 80.00 to 125.00% bioequivalence range.
17. Safety assessment criteria	Safety was assessed by qualified study staff by evaluating the following: reported adverse events, clinical laboratory test results, vital signs measurements, ECG findings, physical examination findings (including body weight and height measurements), and concomitant medication usage.
18. Statistical methods	The statistical analysis was based on a parametric ANOVA model of the pharmacokinetic parameters; the two-sided 90% confidence interval of the ratio of geometric means for the C_{max} and AUCs was based on ln-transformed data; the parameter T_{max} was based on a non-parametric approach.
19. Demographic indicators of population under study (gender, age, race, etc.)	male subjects, at least 18 years of age, non- or ex-smokers, body mass index (BMI) ≥ 18.50 kg/m ² and < 30.00 kg/m ²
20. Efficacy results	<p>The criteria used to assess bioequivalence between the Test and Reference formulations were all fulfilled. For dutasteride, the Test to Reference ratio of geometric LSmeans and corresponding 90% confidence interval for the parameters C_{max} and AUC_{0-72} were both within the acceptance range of 80.00 to 125.00%. For tamsulosin, the Test to Reference ratio of geometric LSmeans and corresponding 90% confidence interval for C_{max}, AUC_{0-T} and $AUC_{0-\infty}$ were all within the range of 80.00 to 125.00%.</p>

Results for Dutasteride:

PARAMETER	INTRA-SUBJECT C.V. (%)	GEOMETRIC LSMEANS ^a		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)	
		TEST (n=48)	REFERENCE (n=48)		LOWER	UPPER
C _{max}	15.7	2400.7	2599.4	92.35	87.54	97.44
AUC ₀₋₇₂	11.2	43256.6	45812.4	94.42	90.87	98.11

^a units are pg/mL for C_{max} and pg-h/mL for AUC₀₋₇₂

Results for tamsulosin:

PARAMETER	INTRA-SUBJECT C.V. (%)	GEOMETRIC LSMEANS ^a		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)	
		TEST (n=48)	REFERENCE (n=48)		LOWER	UPPER
C _{max}	13.9	14851.2	13701.1	108.39	103.39	113.64
AUC ₀₋₇	14.5	190230.2	188168.7	101.10	96.21	106.23
AUC _{0-∞}	14.6	193049.7	191304.2	100.91	96.01	106.07

^a units are pg/mL for C_{max} and pg-h/mL for AUC₀₋₇ and AUC_{0-∞}

21. Safety results

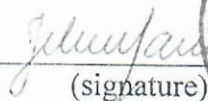
A total of 48 subjects were randomized in this study, all of which received the Test (Dutasteride/Tamsulosin HCl) and the Reference (Duodart®). No serious adverse events (SAE) and no deaths were reported for any of the subjects enrolled in this study. No subject was withdrawn by the investigator for safety reasons.

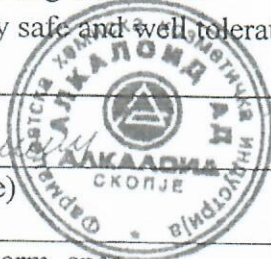
22. Conclusion (opinion)

The results presented show that the criteria used to assess bioequivalence between the Test and Reference formulations were all fulfilled. For dutasteride, the Test to Reference ratio of geometric LSmeans and corresponding 90% confidence interval for the parameters C_{max} and AUC₀₋₇₂ were both within the acceptance range of 80.00 to 125.00%. For tamsulosin, the Test to Reference ratio of geometric LSmeans and corresponding 90% confidence interval for C_{max}, AUC_{0-T} and AUC_{0-∞} were all within the range of 80.00 to 125.00%.

Therefore, the Test formulation (dutasteride/tamsulosin 0.5 mg/0.4 mg capsules, Manufacturer: Laboratorios Leon Farma S.A., Spain) is judged to be bioequivalent to the Reference formulation (Duodart® 0.5 mg/0.4 mg capsules, Manufactured by Catalent Germany Schorndorf GmbH, Germany) under fasting conditions. Overall, the drugs tested were generally safe and well tolerated by the subjects included in this study.

Applicant
(registration
certificate holder)


(signature)



Jelena Lazova, pharm. spec
Head of Regulatory Affairs
ALKALOID AD Skopje



Додаток 30
до Порядку проведення експертної оцінки
реєстраційних матеріалів для лікарських
засобів, поданих для державної реєстрації
(перереєстрації), а також для експертної оцінки
матеріалів щодо внесення змін до
реєстраційних матеріалів протягом строку дії
реєстраційного посвідчення
(п. 4 розділу IV)

ЗВІТ ПРО КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ 01

1. Назва лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, якщо такий є):	Омлос Дуо (Omlos Duo)
2. Заявник	Алкалоїд АД Скоп'є Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія
3. Виробник	Лабораторіос Леон Фарма, С.А., Іспанія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо "ні", обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким було здійснено або передбачається реєстрація	Генеричний
5. Повна назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження	Порівняльне дослідження біодоступності однієї дози дутастериду/тамсулозину 0,5 мг/0,4 мг, капсули, у здорових добровольців-чоловіків/ натщесерце Дослідження ZNV-P0-421
6. Фаза клінічного дослідження	Фаза I Дослідження біоеквівалентності
7. Часові рамки клінічного дослідження	з 08.07.2016 по 11.08.2016
8. Країни, де проводилося клінічне дослідження	Канада
9. Кількість досліджуваних осіб	заплановано: 48 фактично: 48

10. Мета клінічного дослідження та вторинні цілі	Оцінити та порівняти біодоступність, і таким чином оцінити біоеквівалентність двох різних препаратів дутастериду/тамсулозину після введення однієї дози натщесерце.
11. Дизайн клінічного дослідження	Дослідження було одноцентровим, рандомізованим, з однією дозою, лабораторно засліпленим, 2-періодним, 2-последовним, з перехресним дизайном, за участю здорових чоловіків. Препарати, які досліджувалися, вводили натщесерце
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • особи чоловічої статі, віком щонайменше 18 років. • некурці або курці в минулому • індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50$ кг/м² і $< 30,00$ кг/м² • відсутність клінічно значущих відхилень у ЕКГ з 12 відведеннями, виконаної на початку дослідження • нормальний стан здоров'я відповідно до медичної карти, повне фізичне обстеження (включаючи життєво важливі ознаки) та лабораторні дослідження (загальна біохімія, гематологія та аналіз сечі)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб введення, ефективність	<p>Досліджуваний препарат: 1 x Дутастерид/Тамсулозин НСІ 0,5 мг/0,4 мг, капсули</p> <p>Схема прийому: одноразова доза 0,5 мг/0,4 мг</p> <p>Спосіб введення: Перорально</p>
14. Лікарський засіб порівняння, дози, спосіб введення, ефективність	<p>Еталонний препарат: 1 x Дуодарт® (Дутастерид/Тамсулозин НСІ) 0,5 мг/0,4 мг, капсули</p> <p>Схема прийому: одноразова доза 0,5 мг/0,4 мг</p> <p>Спосіб введення: Перорально</p>
15. Супутня терапія	Під час дослідження не була дозволена жодна супутня медикаментозна терапія.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Критерії біоеквівалентності:</p> <p>Статистичний висновок про дутастерид буде базуватися на підході до біоеквівалентності з використанням таких стандартів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • • Співвідношення геометричних середніх значень LS з відповідним 90% довірчим інтервалом, розраховане за експоненцією різниці між Досліджуваними та Еталонними препаратами для ln-перетворених параметрів C_{max} та AUC₀₋₇₂, повинно знаходитись у межах від 80,00 до 125,00% діапазону біоеквівалентності. <p>Статистичний висновок про тамсулозин буде базуватися на підході до біоеквівалентності з використанням таких стандартів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • • Співвідношення геометричних середніх значень LS з відповідним 90% довірчим інтервалом, розрахованим з експоненціальної різниці між Досліджуваними та еталонними препаратами для ln-перетворених параметрів C_{max}, AUC_{0-T} та AUC_{0-∞}, повинно бути в межах від 80,00 до 125,00% діапазону біоеквівалентності.
17. Критерії оцінки безпеки	Кваліфікований персонал дослідження оцінював безпеку з урахуванням наступних параметрів: повідомлення про небажані явища, результати клінічних лабораторних досліджень, вимірювання життєво важливих ознак, результати ЕКГ, результати фізикального обстеження (включаючи вимірювання маси тіла та зросту) та одночасне застосування інших ліків.


18. Статистичні методи	Статистичний аналіз базувався на параметричній моделі ANOVA фармакокінетичних параметрів; двосторонній 90% довірчий інтервал співвідношення геометричних середніх для C _{max} та AUC базувався на ln-перетворених даних; параметр T _{max} базувався на непараметричному підході.																																																									
19. Демографічні показники популяції, що досліджується (стать, вік, раса тощо)	чоловіки, віком щонайменше 18 років, некурці або курці в минулому, індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50 \text{ кг/м}^2$ і $< 30,00 \text{ кг/м}^2$																																																									
20. Результати ефективності	<p>Критерії, що використовувались для оцінки біоеквівалентності між Досліджуваним та Еталонним препаратами, були дотримані. Для дутастериду, співвідношення геометричних значень LS та відповідний 90% довірчий інтервал для параметрів C_{max} та AUC₀₋₇₂ Досліджуваного препарату до Еталону знаходились у межах прийнятності від 80,00 до 125,00%. Для тамсулозину, співвідношення геометричних значень LS та відповідний 90% довірчий інтервал для C_{max}, AUC_{0-T} та AUC_{0-∞} Досліджуваного препарату до Еталону знаходились у межах від 80,00 до 125,00%.</p> <p>Результати для Дутастериду:</p> <table border="1" data-bbox="496 987 1426 1256"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PARAMETER</th> <th rowspan="2">INTRA-SUBJECT C.V. (%)</th> <th colspan="2">GEOMETRIC LSMEANS^a</th> <th rowspan="2">RATIO (%)</th> <th colspan="2">90% CONFIDENCE LIMITS (%)</th> </tr> <tr> <th>TEST (n=48)</th> <th>REFERENCE (n=48)</th> <th>LOWER</th> <th>UPPER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>15.7</td> <td>2400.7</td> <td>2599.4</td> <td>92.35</td> <td>87.54</td> <td>97.44</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₇₂</td> <td>11.2</td> <td>43256.6</td> <td>45812.4</td> <td>94.42</td> <td>90.87</td> <td>98.11</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a units are pg/mL for C_{max} and pg·h/mL for AUC₀₋₇₂</p> <p>Результати для Тамсулозину:</p> <table border="1" data-bbox="517 1391 1426 1675"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PARAMETER</th> <th rowspan="2">INTRA-SUBJECT C.V. (%)</th> <th colspan="2">GEOMETRIC LSMEANS^a</th> <th rowspan="2">RATIO (%)</th> <th colspan="2">90% CONFIDENCE LIMITS (%)</th> </tr> <tr> <th>TEST (n=48)</th> <th>REFERENCE (n=48)</th> <th>LOWER</th> <th>UPPER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>13.9</td> <td>14851.2</td> <td>13701.1</td> <td>108.39</td> <td>103.39</td> <td>113.64</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-T}</td> <td>14.5</td> <td>190230.2</td> <td>188168.7</td> <td>101.10</td> <td>96.21</td> <td>106.23</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>14.6</td> <td>193049.7</td> <td>191304.2</td> <td>100.91</td> <td>96.01</td> <td>106.07</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a units are pg/mL for C_{max} and pg·h/mL for AUC_{0-T} and AUC_{0-∞}</p>	PARAMETER	INTRA-SUBJECT C.V. (%)	GEOMETRIC LSMEANS ^a		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)		TEST (n=48)	REFERENCE (n=48)	LOWER	UPPER	C _{max}	15.7	2400.7	2599.4	92.35	87.54	97.44	AUC ₀₋₇₂	11.2	43256.6	45812.4	94.42	90.87	98.11	PARAMETER	INTRA-SUBJECT C.V. (%)	GEOMETRIC LSMEANS ^a		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)		TEST (n=48)	REFERENCE (n=48)	LOWER	UPPER	C _{max}	13.9	14851.2	13701.1	108.39	103.39	113.64	AUC _{0-T}	14.5	190230.2	188168.7	101.10	96.21	106.23	AUC _{0-∞}	14.6	193049.7	191304.2	100.91	96.01	106.07
PARAMETER	INTRA-SUBJECT C.V. (%)			GEOMETRIC LSMEANS ^a			RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)																																																		
		TEST (n=48)	REFERENCE (n=48)	LOWER	UPPER																																																					
C _{max}	15.7	2400.7	2599.4	92.35	87.54	97.44																																																				
AUC ₀₋₇₂	11.2	43256.6	45812.4	94.42	90.87	98.11																																																				
PARAMETER	INTRA-SUBJECT C.V. (%)	GEOMETRIC LSMEANS ^a		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)																																																					
		TEST (n=48)	REFERENCE (n=48)		LOWER	UPPER																																																				
C _{max}	13.9	14851.2	13701.1	108.39	103.39	113.64																																																				
AUC _{0-T}	14.5	190230.2	188168.7	101.10	96.21	106.23																																																				
AUC _{0-∞}	14.6	193049.7	191304.2	100.91	96.01	106.07																																																				
21. Результати дослідження безпеки	<p>Всього в цьому дослідженні було рандомізовано 48 суб'єктів, з яких всі отримували Досліджуваний препарат (Дутастерид/Тамсулозин HCl) та Еталонний препарат (Дуодарт®).</p> <p>Серйозних небажаних явищ (СНЯ) та випадків смерті не було зафіксовано у жодного із суб'єктів, що були включені до цього дослідження. Жоден із суб'єктів не був виключений дослідником із дослідження з причини безпеки.</p>																																																									

22. Висновок (думка)	<p>Наведені результати демонструють, що всі критерії, що застосовувалися для оцінки біоеквівалентності між Досліджуваним та Еталонним препаратами, були дотримані. Для дутастериду, співвідношення "Досліджуваний препарат - Еталонний препарат" геометричних середньоквадратичних середніх значень та відповідний 90% довірчий інтервал для параметрів C_{max} та AUC₀₋₇₂ були в межах діапазону прийняття від 80,00 до 125,00%. Для тамсулозину, співвідношення "Досліджуваний препарат - Еталонний препарат" геометричних середньоквадратичних середніх значень та відповідний 90% довірчий інтервал для параметрів C_{max}, AUC_{0-T} і AUC_{0-∞} були в межах від 80,00 до 125,00%.</p> <p>Таким чином, Досліджуваний препарат (дутастерид/тамсулозин 0,5 мг/0,4 мг, капсули, виробник: Лабораторіос Леон Фарма, С.А., Іспанія) слід вважати біоеквівалентним Еталонному препарату.</p> <p>(Дуодарт® 0,5 мг/0,4 мг, капсули, Виробник Catalent Germany Schorndorf GmbH, Німеччина) при прийомі натщесерце.</p> <p>В цілому досліджувані препарати, як правило, були безпечними та добре переносилися суб'єктами, включеними в це дослідження.</p>
----------------------	---

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

підпис та печатка _____
(підпис)

Єлена Лазова, фарм. спец.
Керівник регуляторного відділу
АЛКАЛОЇД АД Скоп'є
(ім'я, по батькові, прізвище)

Представник
Квасюк М. 

	<p>Annex 30 to the Procedure for expert evaluation of registration materials for medicinal products filed for state registration (re-registration) as well as for expert evaluation of materials on amending registration materials during registration certificate validity term (Clause 4, Section IV)</p>
--	--

CLINICAL TRIAL REPORT 02

1. Name of the medicinal product (registration certificate number, if any):	Omlos Duo
2. Applicant	Alkaloid AD Skopje Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, Republic of North Macedonia
3. Manufacturer	Laboratorios Leon Farma, S.A., Spain
4. Studies conducted:	yes no if 'no', substantiate
1) medicinal product type by which the registration was made or is anticipated	generic

5. Clinical trial full name, coded clinical trial number	Single Dose Crossover Comparative Bioavailability Study of Dutasteride/Tamsulosin 0.5 mg /0.4 mg Capsules in Healthy Male Volunteers / Fed state Study ZNV-P2-465
6. Clinical trial phase	Phase I Bioequivalence study
7. Clinical trial time frame	from 14.03.2016 to 12.04.2016
8. Countries where the clinical trial was conducted	Canada
9. Number of persons under study	planned:72 actual:72
10. Clinical trial purpose and secondary objectives	Evaluate and compare the bioavailability and therefore to assess the bioequivalence of two different formulations of dutasteride/tamsulosin after a single oral dose administration under fed conditions.
11. Clinical trial design	The study was a single center, randomized, single dose, laboratory-blinded, 2-period, 2-sequence, crossover design in healthy male subjects. The investigational products were to be administered under fed conditions
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • male subjects, at least 18 years of age. • non- or ex-smokers • body mass index (BMI) $\geq 18.50 \text{ kg/m}^2$ and $< 30.00 \text{ kg/m}^2$ • no clinically significant abnormality found in the 12-lead ECG performed at study entry • healthy according to medical history, complete physical examination (including vital signs) and laboratory tests (general biochemistry, hematology and urinalysis)

	including negative Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatitis B and Hepatitis C tests as well as negative drug screening of alcohol and drugs of abuse
13. Medicinal product under study, administration route, efficiency	<p>Test: 1 x Dutasteride/Tamsulosin 0.5 mg/0.4 mg capsule</p> <p>Regimen: Single dose of 0.5 mg/0.4 mg</p> <p>Route of administration: Oral</p>
14. Comparison medicinal product, dosage, administration route, efficiency	<p>Reference: 1 x Duodart ® (Dutasteride/Tamsulosin) 0.5 mg/0.4 mg capsule</p> <p>Regimen: Single dose of 0.5 mg/0.4 mg</p> <p>Route of administration: Oral</p>
15. Concomitant therapy	No concomitant drug therapy was allowed during the study.
16. Efficacy assessment criteria	<p>Criteria for Bioequivalence:</p> <p>Statistical inference of dutasteride was to be based on a bioequivalence approach using the following standards:</p> <ul style="list-style-type: none"> The ratio of geometric LSmeans with corresponding 90% confidence interval calculated from the exponential of the difference between the Test and Reference products for the ln-transformed parameters C_{max} and AUC_{0-72} should all be within the 80.00 to 125.00% bioequivalence range. <p>Statistical inference of tamsulosin was to be based on a bioequivalence approach using the following standards:</p> <ul style="list-style-type: none"> The ratio of geometric LSmeans with corresponding 90% confidence interval calculated from the exponential of the difference between the Test and Reference products for the ln-transformed parameters C_{max}, AUC_{0-T} and $AUC_{0-\infty}$ should all be within the 80.00 to 125.00% bioequivalence range.
17. Safety assessment criteria	Safety was evaluated through assessment of adverse events (AE), laboratory tests, and vital signs

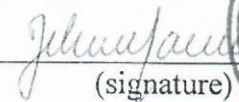
PARAMETER	INTRA-SUBJECT C.V. (%)	GEOMETRIC LSMEANS ^a		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)	
		TEST (n=66) ^b	REFERENCE (n=66) ^b		LOWER	UPPER
		C _{max}	20.6			
AUC _{0-T}	16.4	182038.6	186425.1	97.65	93.10	102.42
AUC _{0-∞}	16.0	183529.9	187986.4	97.63	92.89	102.62

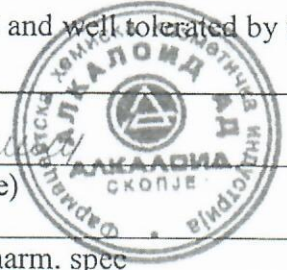
^a units are pg/mL for C_{max} and pg·h/mL for AUC_{0-T} and AUC_{0-∞}
^b n= 65 for AUC_{0-T} and n= 57 for AUC_{0-∞}

21. Safety results
 A total of 72 subjects entered the study, 68 (94%) of which received the Test (Dutasteride/Tamsulosin) and 70 subjects (97%) received the Reference (Duodart®).
 No serious adverse events (SAE) and no deaths were reported for any of the subjects enrolled in this study. No subject was withdrawn by the investigator for safety reasons.

22. Conclusion (opinion)
 The results presented show that the criteria used to assess bioequivalence between the Test and Reference formulations were all fulfilled. For dutasteride, the Test to Reference ratio of geometric LSmeans and corresponding 90% confidence interval for the parameters C_{max} and AUC₀₋₇₂ were both within the acceptance range of 80.00 to 125.00%. For tamsulosin, the Test to Reference ratio of geometric LSmeans and corresponding 90% confidence interval for C_{max}, AUC_{0-T} and AUC_{0-∞} were all within the range of 80.00 to 125.00%.
 Therefore, the Test formulation (Dutasteride/tamsulosin 0.5 mg/0.4 mg capsules, Manufacturer: Laboratorios Liconsa, S.A., Spain) is judged to be bioequivalent to the Reference formulation (Duodart® 0.5 mg/0.4 mg capsules, Marketing Authorization Holder: GlaxoSmithKline) under fed conditions.
 Overall, the drugs tested were generally safe and well tolerated by the subjects included in this study.

Applicant (registration certificate holder)


 (signature)
 Jelena Lazova, pharm. spec
 Head of Regulatory Affairs
 ALKALOID AD Skopje



КОПИЈА ВІРНА 

Додаток 30
до Порядку проведення експертної оцінки
реєстраційних матеріалів для лікарських
засобів, поданих для державної реєстрації
(перереєстрації), а також для експертної
оцінки матеріалів щодо внесення змін до
реєстраційних матеріалів протягом строку дії
реєстраційного посвідчення
(п. 4 розділу IV)

ЗВІТ ПРО КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ 02

1. Назва лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, якщо такий є):	Омлос Дуо (Omlos Duo)
2. Заявник	Алкалоїд АД Скоп'є Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія
3. Виробник	Лабораторіос Леон Фарма, С.А., Іспанія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо "ні", обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким було здійснено або передбачається реєстрація	Генеричний
5. Повна назва клінічного дослідження, кодований номер клінічного дослідження	Порівняльне дослідження біодоступності однієї дози дутастериду/тамсулозину 0,5 мг/0,4 мг, капсули, у здорових добровольців-чоловіків/ після прийому їжі Дослідження ZNV-P2-465
6. Фаза клінічного дослідження	Фаза I Дослідження біоеквівалентності

7. Часові рамки клінічного дослідження	з 14.03.2016 по 12.04.2016
8. Країни, де проводилося клінічне дослідження	Канада
9. Кількість досліджуваних осіб	заплановано: 72 фактично: 72
10. Мета клінічного дослідження та вторинні цілі	Оцінити та порівняти біодоступність, і таким чином оцінити біоеквівалентність двох різних препаратів дутастериду/тамсулозину після введення однієї дози після прийому їжі.
11. Дизайн клінічного дослідження	Дослідження було одноцентровим, рандомізованим, з однією дозою, лабораторно засліпленим, 2-періодним, 2-последовним, з перехресним дизайном, за участю здорових чоловіків. Препарати, які досліджувалися, вводили після прийому їжі
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • особи чоловічої статі, віком щонайменше 18 років. • некурці або курці в минулому • індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50$ кг/м² і $< 30,00$ кг/м² • відсутність клінічно значущих відхилень у ЕКГ з 12 відведеннями, виконаної на початку дослідження • нормальний стан здоров'я відповідно до медичної карти, повне фізичне обстеження (включаючи життєво важливі ознаки) та лабораторні дослідження (загальна біохімія, гематологія та аналіз сечі), включаючи негативний тест на вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), негативні тести на гепатит В та гепатит С, а також негативний скринінговий аналіз на наркотичні речовини та алкоголь
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб введення, ефективність	Досліджуваний препарат: 1 x Дутастерид/Тамсулозин 0,5 мг/0,4 мг, капсули Схема прийому: одноразова доза 0,5 мг/0,4 мг Спосіб введення: Перорально
14. Лікарський засіб порівняння, дози, спосіб введення, ефективність	Еталонний препарат: 1 x Дуодарт® (Дутастерид/Тамсулозин) 0,5 мг/0,4 мг, капсули Схема прийому: одноразова доза 0,5 мг/0,4 мг Спосіб введення: Перорально
15. Супутня терапія	Під час дослідження не була дозволена жодна супутня медикаментозна терапія.
16. Критерії оцінки ефективності	Критерії біоеквівалентності: Статистичний висновок про дутастерид буде базуватися на підході до біоеквівалентності з використанням таких стандартів:

	<ul style="list-style-type: none"> • Співвідношення геометричних середніх значень LS з відповідним 90% довірчим інтервалом, розраховане за експоненцією різниці між Досліджуваними та Еталонними препаратами для ln-перетворених параметрів C_{max} та AUC₀₋₇₂, повинно знаходитись у межах від 80,00 до 125,00% діапазону біоеквівалентності. <p>Статистичний висновок про тамсулозин буде базуватися на підході до біоеквівалентності з використанням таких стандартів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Співвідношення геометричних середніх значень LS з відповідним 90% довірчим інтервалом, розрахованим з експоненціальної різниці між Досліджуваними та еталонними препаратами для ln-перетворених параметрів C_{max}, AUC_{0-T} та AUC_{0-∞}, повинно бути в межах від 80,00 до 125,00% діапазону біоеквівалентності. 																									
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали шляхом аналізу небажаних явищ (НЯ), результатів лабораторних досліджень та життєвих ознак																									
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз базувався на параметричній моделі ANOVA фармакокінетичних параметрів; двосторонній 90% довірчий інтервал співвідношення геометричних середніх для C _{max} та AUC ₀₋₇₂ базувався на ln-перетворених даних; параметр T _{max} базувався на непараметричному підході.																									
19. Демографічні показники популяції, що досліджується (стать, вік, раса тощо)	чоловіки, віком щонайменше 18 років, некурці або курці в минулому, індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50 \text{ кг/м}^2$ і $< 30,00 \text{ кг/м}^2$																									
20. Результати ефективності	<p>Критерії, що використовувались для оцінки біоеквівалентності між Досліджуваним та Еталонним препаратами, були дотримані. Для дутастериду, співвідношення геометричних значень LS та відповідний 90% довірчий інтервал для параметрів C_{max} та AUC₀₋₇₂ Досліджуваного препарату до Еталону знаходились у межах прийнятності від 80,00 до 125,00%. Для тамсулозину, співвідношення геометричних значень LS та відповідний 90% довірчий інтервал для C_{max}, AUC_{0-T} та AUC_{0-∞} Досліджуваного препарату до Еталону знаходились у межах від 80,00 до 125,00%.</p> <p>Результати для Дутастериду:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PARAMETER</th> <th rowspan="2">INTRA-SUBJECT C.V. (%)</th> <th colspan="2">GEOMETRIC LSMEANS^a</th> <th rowspan="2">RATIO (%)</th> <th colspan="2">90% CONFIDENCE LIMITS (%)</th> </tr> <tr> <th>TEST (n=48)</th> <th>REFERENCE (n=48)</th> <th>LOWER</th> <th>UPPER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>15.7</td> <td>2400.7</td> <td>2599.4</td> <td>92.35</td> <td>87.54</td> <td>97.44</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₇₂</td> <td>11.2</td> <td>43256.6</td> <td>45812.4</td> <td>94.42</td> <td>90.87</td> <td>98.11</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a units are pg/mL for C_{max} and pg·h/mL for AUC₀₋₇₂</p> <p>Результати для Тамсулозину:</p>	PARAMETER	INTRA-SUBJECT C.V. (%)	GEOMETRIC LSMEANS ^a		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)		TEST (n=48)	REFERENCE (n=48)	LOWER	UPPER	C _{max}	15.7	2400.7	2599.4	92.35	87.54	97.44	AUC ₀₋₇₂	11.2	43256.6	45812.4	94.42	90.87	98.11
PARAMETER	INTRA-SUBJECT C.V. (%)			GEOMETRIC LSMEANS ^a			RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)																		
		TEST (n=48)	REFERENCE (n=48)	LOWER	UPPER																					
C _{max}	15.7	2400.7	2599.4	92.35	87.54	97.44																				
AUC ₀₋₇₂	11.2	43256.6	45812.4	94.42	90.87	98.11																				

PARAMETER	INTRA-SUBJECT C.V. (%)	GEOMETRIC LSMEANS ^a		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)	
		TEST	REFERENCE		LOWER	UPPER
		(n=48)	(n=48)			
C _{max}	13.9	14851.2	13701.1	108.39	103.39	113.64
AUC _{0-T}	14.5	190230.2	188168.7	101.10	96.21	106.23
AUC _{0-∞}	14.6	193049.7	191304.2	100.91	96.01	106.07

^a units are pg/mL for C_{max} and pg·h/mL for AUC_{0-T} and AUC_{0-∞}

21. Результати дослідження безпеки
Всього у дослідженні участь взяли 72 суб'єкти, 68 (94%) з яких отримали Досліджуваний препарат (Дутастерид/Тамсулозин), а 70 суб'єктів (97%) отримали Еталонний препарат (Дуодарт®). Серйозних небажаних явищ (СНЯ) та випадків смерті не було зафіксовано у жодного із суб'єктів, що були включені до цього дослідження. Жоден із суб'єктів не був виключений дослідником із дослідження з причини безпеки.

22. Висновок (думка)
Наведені результати демонструють, що всі критерії, що застосовувалися для оцінки біоеквівалентності між Досліджуваним та Еталонним препаратами, були дотримані. Для дутастериду, співвідношення "Досліджуваний препарат - Еталонний препарат" геометричних середньоквадратичних середніх значень та відповідний 90% довірчий інтервал для параметрів C_{max} і AUC₀₋₇₂ були в межах діапазону прийняття від 80,00 до 125,00%. Для тамсулозину, співвідношення "Досліджуваний препарат - Еталонний препарат" геометричних середньоквадратичних середніх значень та відповідний 90% довірчий інтервал для параметрів C_{max}, AUC_{0-T} та AUC_{0-∞} були в межах від 80,00 до 125,00%. Таким чином, Досліджуваний препарат (дутастерид/тамсулозин 0,5 мг/0,4 мг, капсули, виробник: Лабораторіос Леон Фарма, С.А., Іспанія) слід вважати біоеквівалентним Еталонному препарату (Дуодарт® 0,5 мг/0,4 мг капсули, власник реєстраційного посвідчення: GlaxoSmithKline) при прийомі його після їжі. В цілому досліджувані препарати, як правило, були безпечними та добре переносилися суб'єктами, включеними в це дослідження.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

підпис та печатка _____
(підпис)

Єлена Лазова, фарм. спец.
Керівник регуляторного відділу

АЛКАЛОЇД АД Скоп'є
(ім'я, по батькові, прізвище)

Президент
Хвостов

	Annex 30 to the Procedure for expert evaluation of registration materials for medicinal products filed for state registration (re-registration) as well as for expert evaluation of materials on amending registration materials during registration certificate validity term (Clause 4, Section IV)
--	--

CLINICAL TRIAL REPORT 03

1. Name of the medicinal product (registration certificate number, if any):	Omlos Duo
2. Applicant	Alkaloid AD Skopje Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, Republic of North Macedonia
3. Manufacturer	Laboratorios Leon Farma, S.A., Spain
4. Studies conducted:	yes no if 'no', substantiate
1) medicinal product type by which the registration was made or is anticipated	generic
5. Clinical trial full name, coded clinical trial number	Multiple Dose Crossover Comparative Bioavailability Study of Dutasteride/Tamsulosin 0.5mg/0.4mg Capsules In Healthy Male Volunteers / Fed State Study ZNV-P7-519
6. Clinical trial phase	Phase I

	Bioequivalence study
7. Clinical trial time frame	from 08.08.2016 to 28.09.2016
8. Countries where the clinical trial was conducted	Canada
9. Number of persons under study	planned:76 actual:72
10. Clinical trial purpose and secondary objectives	Evaluate and compare the bioavailability and therefore to assess the bioequivalence of two different formulations of dutasteride/tamsulosin after multiple oral dose administrations under fed conditions.
11. Clinical trial design	The study was a single center, randomized, multiple dose, laboratory-blinded, 2-period, 2-sequence, crossover design in healthy male subjects. The investigational products were administered once-daily (7 consecutive doses) under fed conditions.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • male subjects, at least 18 years of age. • non- or ex-smokers • body mass index (BMI) ≥ 18.50 kg/m² and < 30.00 kg/m² • no clinically significant abnormality found in the 12-lead ECG performed at study entry • healthy according to medical history, complete physical examination (including vital signs) and laboratory tests (general biochemistry, hematology and urinalysis) including negative Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatitis B and Hepatitis C tests as well as negative drug screening of alcohol and drugs of abuse
13. Medicinal product under study, administration route, efficiency	<p>Test: 1 x Dutasteride/Tamsulosin 0.5 mg/0.4 mg capsule</p> <p>Regimen: Multiple dose of 0.5 mg/0.4 mg</p> <p>Route of administration: Oral</p>
14. Comparison medicinal product, dosage, administration route, efficiency	<p>Reference: 1 x Duodart ® (Dutasteride/Tamsulosin) 0.5 mg/0.4 mg capsule</p> <p>Regimen: Multiple dose of 0.5 mg/0.4 mg</p>

	Route of administration: Oral
15. Concomitant therapy	No concomitant drug therapy was allowed during the study.
16. Efficacy assessment criteria	<p>Criteria for Bioequivalence: Statistical inference of tamsulosin was to be based on a bioequivalence approach using the following standards:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Average bioequivalence. The ratio of geometric LSmeans with corresponding 90% confidence interval calculated from the exponential of the difference between the Test and Reference product for the ln-transformed parameters AUC(0-τ), C_{max,ss} and C_{τ,ss} were all to be within the 80.00 to 125.00% bioequivalence range. • Scaled-average-bioequivalence. In the event that steady-state was achieved, C_{τ,ss} Reference-to-Reference within-subject C.V. was greater than 30%, and was not the result of outliers, C_{τ,ss} Test-to-Reference geometric LSmeans ratio was within the bioequivalence range of 80.00-125.00% and the average BE criteria were not met, a scaling approach to the bioequivalence assessment was to be used. The 90% confidence interval calculated from the exponential of the difference between the Test and Reference product for the ln-transformed parameter C_{τ,ss} was to be the widened acceptance criteria using scaled-average-bioequivalence.
17. Safety assessment criteria	Safety was assessed by qualified study staff by evaluating the following: reported adverse events, clinical laboratory test results (including a serum prostate specific antigen [PSA] levels at check-in of period 1), vital signs measurements (including blood pressure, pulse rate and body temperature), a 12-lead ECG, physical examination findings (including body weight and height measurements), and concomitant medication usage.
18. Statistical methods	The statistical analysis was based on a parametric ANOVA model of the pharmacokinetic parameters; the two-sided 90% confidence interval of the ratio of geometric means for AUC(0- τ), C _{max,ss} , and C _{τ,ss} was based on ln-transformed data; T _{max} was based on a non-parametric approach.
19. Demographic indicators of	male subjects, at least 18 years of age, non- or ex-smokers, body mass index (BMI) ≥ 18.50 kg/m ² and < 30.00 kg/m ²

population under study
(gender, age, race, etc.)

20. Efficacy results

The criteria used to assess bioequivalence between the Test and Reference formulations were all fulfilled. The Test to Reference ratio of geometric LSmeans and corresponding 90% confidence interval for the AUC(0- τ), C_{max,ss} and C _{τ ,ss} were all within the acceptance range of 80.00 to 125.00% using average bioequivalence. Since bioequivalence was met for C _{τ ,ss}, a replicate approach for the C _{τ ,ss} parameter was not required.

Results:

PARAMETER	INTRA-SUBJECT C.V. (%)	GEOMETRIC LSMEANS *		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)	
		TEST	REFERENCE		LOWER	UPPER
		(n=62)	(n=62)			
C _{max,ss}	16.5	12529.2	11555.9	108.42	103.20	113.91
AUC _(0-τ)	13.0	157855.6	150734.5	104.72	100.74	108.87
C _{τ,ss}	22.4	3907.5	4003.8	97.60	91.31	104.31

* units are pg/mL for C_{max,ss} and C _{τ ,ss}, and pg·h/mL for AUC_(0- τ)

21. Safety results

A total of 72 subjects entered the study, 69 (96%) of which received at least one dose of the Test (Dutasteride/Tamsulosin HCl) and 68 (94%) received at least one dose of the Reference (Duodart®).

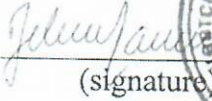
No serious adverse events (SAE) and no deaths were reported for any of the subjects enrolled in this study. Two subjects (3%) were withdrawn from the study due to safety reasons (one due to administration of a wrong study product and one due to a moderate laceration considered not drug-related).

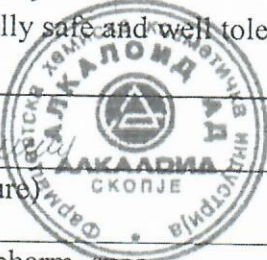
22. Conclusion (opinion)

The results presented in the report of study ZNV-P7-519 show that the criteria used to assess bioequivalence between the Test and Reference formulations were all fulfilled. The Test to Reference ratio of geometric LSmeans and corresponding 90% confidence interval for the AUC(0- τ), C_{max,ss} and C _{τ ,ss} were all within the acceptance range of 80.00 to 125.00% using average bioequivalence. Since bioequivalence was met for C _{τ ,ss}, a replicate approach for the C _{τ ,ss} parameter was not required. Therefore, the Test formulation (Dutasteride/Tamsulosin HCl 0.5 mg/0.4 mg capsules, Laboratorios Leon Farma, S.A., Spain) is judged to be bioequivalent to the Reference

formulation [Duodart® (dutasteride/tamsulosin HCl), 0.5 mg/0.4 mg capsules, manufactured by Catalent Germany Shorndorf GmbH, Germany] under fed conditions at steady-state.
Overall, the drugs tested were generally safe and well tolerated by the subjects included in the study.

Applicant
(registration
certificate holder)


(signature)



Jelena Lazova, pharm. spec
Head of Regulatory Affairs
ALKALOID AD Skopje



Додаток 30
до Порядку проведення експертної оцінки
реєстраційних матеріалів для лікарських
засобів, поданих для державної реєстрації
(перереєстрації), а також для експертної
оцінки матеріалів щодо внесення змін до
реєстраційних матеріалів протягом строку
дії реєстраційного посвідчення
(п. 4 розділу IV)

ЗВІТ ПРО КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ 03

1. Назва лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, якщо такий є):	Омлос Дуо (Omlos Duo)
2. Заявник	Алкалоїд АД Скоп'є Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія
3. Виробник	Лабораторіос Леон Фарма, С.А., Іспанія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо "ні", обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким було здійснено або передбачається реєстрація	Генеричний
5. Повна назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження	Порівняльне дослідження біодоступності багаторазової дози дутастериду/тамсулозину 0,5 мг/0,4 мг, капсули, у здорових добровольців-чоловіків/ за умови прийому після їди Дослідження ZNV-P7-519
6. Фаза клінічного дослідження	Фаза I Дослідження біоеквівалентності
7. Часові рамки клінічного дослідження	з 08.08.2016 по 28.09.2016
8. Країни, де проводилося клінічне дослідження	Канада

9. Кількість досліджуваних осіб	заплановано: 76 фактично: 72
10. Мета клінічного дослідження та вторинні цілі	Оцінити та порівняти біодоступність, і таким чином оцінити біоеквівалентність двох різних препаратів дутастериду/тамсулозину після багаторазового введення доз за умови прийому після їди.
11. Дизайн клінічного дослідження	Дослідження було одноцентровим, рандомізованим, з багаторазовими дозами, лабораторно засліпленим, 2-періодним, 2-последовним, з перехресним дизайном, за участю здорових чоловіків. Препарати, які досліджувалися, вводили один раз на день (7 последовних доз) після прийому їжі.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • особи чоловічої статі, віком щонайменше 18 років. • некурці або курці в минулому • індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50$ кг/м² і $< 30,00$ кг/м² • відсутність клінічно значущих відхилень у ЕКГ з 12 відведеннями, виконаної на початку дослідження • нормальний стан здоров'я відповідно до медичної карти, повне фізичне обстеження (включаючи життєво важливі ознаки) та лабораторні дослідження (загальна біохімія, гематологія та аналіз сечі), включаючи негативний тест на вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), негативні тести на гепатит В та гепатит С, а також негативний скринінговий аналіз на наркотичні речовини та алкоголь
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб введення, ефективність	<p>Досліджуваний препарат: 1 x Дутастерид/Тамсулозин 0,5 мг/0,4 мг, капсули</p> <p>Схема прийому: Багаторазова доза 0,5 мг/0,4 мг</p> <p>Спосіб введення: Перорально</p>
14. Лікарський засіб порівняння, дози, спосіб введення, ефективність	<p>Еталонний препарат: 1 x Дуодарт® (Дутастерид/Тамсулозин) 0,5 мг/0,4 мг, капсули</p> <p>Схема прийому: Багаторазова доза 0,5 мг/0,4 мг</p> <p>Спосіб введення: Перорально</p>
15. Супутня терапія	Під час дослідження не була дозволена жодна супутня медикаментозна терапія.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Критерії біоеквівалентності:</p> <p>Статистичний аналіз тамсулозину базувався на підході щодо визначення біоеквівалентності з використанням таких стандартів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середня біоеквівалентність. Співвідношення геометричних двоетапних середніх значень з відповідним 90% довірчим інтервалом, розрахованим за допомогою експоненціального значення різниці між досліджуваним та еталонним препаратом для параметрів AUC(0-τ), C_{max,ss} та C_{t,ss}, одержаних логарифмічним перетворенням, було в діапазоні біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%.

	<p>Масштабована середня біоеквівалентність. У випадку досягнення стану рівноваги, коефіцієнт інтраіндивідуальної варіабельності $C_{t,ss}$ (у межах еталонного препарату) перевищував 30% та не був результатом викидів. Співвідношення геометричних двоетапних середніх значень $C_{t,ss}$ (між досліджуваним та еталонним препаратом) було в діапазоні біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%. Середні критерії біоеквівалентності не були задоволені згідно з застосованим масштабним підходом до оцінки біоеквівалентності. Довірчий інтервал 90%, розрахований на основі експоненціального значення різниці між досліджуваним та еталонним препаратом для параметра $C_{t,ss}$, одержаного логарифмічним перетворенням, був розширеним критерієм прийнятності у випадку масштабованої середньої біоеквівалентності.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Кваліфікований персонал дослідження оцінював безпеку з урахуванням наступних параметрів: повідомлення про небажані явища, результати клінічних лабораторних досліджень (включаючи рівні специфічного антигену простати в сироватці крові [PSA] в період 1 реєстрації в дослідженні), вимірювання життєво важливих ознак (включаючи артеріальний тиск, частоту пульсу та температуру тіла), ЕКГ з 12 відведеннями, результати фізикального обстеження (включаючи вимірювання маси тіла та зросту) та одночасне застосування інших ліків.</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз базувався на параметричній моделі ANOVA фармакокінетичних параметрів; двосторонній 90% довірчий інтервал співвідношення геометричних середніх для $AUC(0-\tau)$, $C_{max,ss}$ та $C_{t,ss}$ базувався на ln-перетворених даних; параметр T_{max} базувався на непараметричному підході.</p>
19. Демографічні показники популяції, що досліджується (стать, вік, раса тощо)	<p>чоловіки, віком щонайменше 18 років, некурці або курці в минулому, індекс маси тіла $(IMT) \geq 18,50 \text{ кг/м}^2$ і $< 30,00 \text{ кг/м}^2$</p>
20. Результати ефективності	<p>Критерії, що використовувались для оцінки біоеквівалентності між досліджуваним та еталонним препаратом, були задоволені. Співвідношення геометричних двоетапних середніх значень (між досліджуваним та еталонним препаратом) та відповідний 90% довірчий інтервал для параметрів $AUC(0-\tau)$, $C_{max,ss}$ та $C_{t,ss}$ знаходились у межах прийнятності від 80,00 до 125,00% у випадку середньої біоеквівалентності. Оскільки для $C_{t,ss}$ біоеквівалентність було досягнуто, застосування повторного підходу для параметра $C_{t,ss}$ не потребувалось.</p> <p>Результати:</p>

PARAMETER	INTRA-SUBJECT C.V. (%)	GEOMETRIC LSMEANS ^a		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)	
		TEST (n=62)	REFERENCE (n=62)		LOWER	UPPER
		C _{max,ss}	16.5	12529.2	11555.9	108.42
AUC _(0-τ)	13.0	157855.6	150734.5	104.72	100.74	108.87
C _{τ,ss}	22.4	3907.5	4003.8	97.60	91.31	104.31

^a units are pg/mL for C_{max,ss} and C_{τ,ss}, and pg·h/mL for AUC_(0-τ)

21. Результати дослідження безпеки

Всього у дослідженні взяли участь 72 суб'єкти, 69 (96%) з яких отримали щонайменше одну дозу Досліджуваного препарату (Дутастерид/Тамсулозин НСІ), а 68 (94%) отримали щонайменше одну дозу Еталонного препарату (Дуодарт®).

Серйозних небажаних явищ (СНЯ) та випадків смерті не було зафіксовано у жодного із суб'єктів, що були включені до цього дослідження. Два суб'єкти (3%) були виключені з дослідження з міркувань безпеки (один через введення неправильного досліджуваного препарату, а інший - через помірний поріз, який не був розцінений як пов'язаний із лікарськими засобами).

22. Висновок (думка)

Результати, представлені у звіті дослідження ZNV-P7-519, демонструють, що всі критерії, що застосовувалися для оцінки біоеквівалентності між Досліджуваним та Еталонним препаратами, були дотримані. Співвідношення "Досліджуваний препарат - Еталонний препарат" геометричних середньоквадратичних середніх значень та відповідний 90% довірчий інтервал для AUC (0-τ), C_{max,ss} та C_{τ,ss} були в межах діапазону прийняття від 80,00 до 125,00%, застосовуючи середню біоеквівалентність. Оскільки для параметру C_{τ,ss} біоеквівалентність була дотримана, повторний аналіз для параметра C_{τ,ss} не потрібний.

Таким чином, Досліджуваний препарат (дутастерид/тамсулозин НСІ 0,5 мг/0,4 мг, капсули, виробник: Лабораторіос Леон Фарма, С.А., Іспанія) слід вважати біоеквівалентним Еталонному препарату (Дуодарт® (дутастерид/тамсулозин НСІ), капсули 0,5 мг / 0,4 мг, виготовлені Catalent Germany Shorndorf GmbH, Німеччина] за умов прийому після їди в стаціонарному стані.

В цілому досліджувані препарати, як правило, були безпечними та добре переносилися суб'єктами, включеними в це дослідження.

підпис та печатка _____

(підпис)

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Єлена Лазова, фарм. спец.
Керівник регуляторного відділу

АЛКАЛОЇД АД Скоп'є
(ім'я, по батькові, прізвище)

Представник
Квасюк М. Д.