

Додаток 29

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4, розділу IV).

ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	ВЕЗИМЕД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг або 10 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати

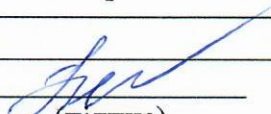
У заяві на ВЕЗИМЕД (соліфенацину сукцинат) прийнято до уваги те, що лікарський засіб, заявлений на реєстрацію, по суті аналогічний до оригінального лікарського засобу, присутнього на ринку ЄС та інших країн більше, ніж 10 років. ВЕЗИМЕД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг або 10 мг по суті аналогічний до Везикар®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг та 10 мг, що продається компанією Астеллас Фарма Лтд., як вимагається статтею 10.1 Директиви 2001/83/ЄС із внесеними змінами. Соліфенацину сукцинат присутній на ринку більше ніж 10 років, і таким чином, профіль його безпеки та ефективності добре відомий.

Згідно Директиви 2004/27/ЄС, статті 10.1., від заявника генеричного лікарського засобу не вимагається надання результатів фармакологічного та токсикологічного дослідження або результатів клінічних досліджень, якщо відповідний лікарський засіб по суті аналогічний до препарату, затвердженого в межах Співтовариства, і не менше ніж десять років продається в державі, що є членом Союзу, в якій подано заяву (так звана заявка на «генеричний лікарський засіб»).

Стратегію доклінічних досліджень можна знайти в досьє оригінального препарату, що є у доступі компетентного органу, і на який видано реєстраційне посвідчення на підставі повного досьє.

Діючою речовиною, яка використовується для виробництва запропонованого лікарського засобу, є соліфенацину сукцинат. Препарат призначений як аналог для інших ідентичних препаратів на ринку. Реєстрація цього лікарського засобу не призведе до підвищення загальної кількості препарату, який викидається в навколишнє середовище. Він не містить жодних компонентів, що становлять додаткову загрозу навколишньому середовищу під час зберігання, розповсюдження, застосування та утилізації.

З огляду на те, що препарат не є новою хімічною сполукою, і ця заява базується на твердженні його суттєвої подібності, застосовується опублікована наукова література

замість доклінічних досліджень.	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	-
2) вторинна фармакодинаміка	-
3) фармакологія безпеки	-
4) фармакодинамічні взаємодії	-
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-
2) всмоктування	-
3) розподіл	-
4) метаболізм	-
5) виведення	-
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-
7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія: не застосовується	
1) токсичність у разі одноразового введення	-
2) токсичність у разі повторних введень	-
3) генотоксичність: in vitro	-
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	-
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-
6) місцева переносимість	-
7) додаткові дослідження токсичності:	-
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) <u>Пелех Л.О</u> (П. І. Б.)

Додаток 30

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВЕЗИМЕД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг або 10 мг
2. Заявник	«Медокемі ЛТД»
3. Виробник	Медокемі ЛТД (Центральний Завод), 1-10 вул. Константинуполес, Лімассол, 3011, Кіпр Медокемі ЛТД (Завод AZ), 2 Міхаел Ераклеос Стріт, Ажиос Атанасіос Індустріальна зона, Ажиос Атанасіос, Лімассол, 4101, Кіпр
4. Проведені дослідження:	■ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, двостороннє перехресне порівняльне дослідження біодоступності одноразової дози Везимеду (соліфенацину) 10 мг таблетки, вкриті плівковою, у порівнянні з препаратом Везикар®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг у здорових добровольців, чоловіків та жінок/при голодуванні. Код дослідження: MCH-SOL10-SF-14
6. Фаза клінічного випробування	Етап I: дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 22.10.2014 р. по 10.12.2014 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Румунія
9. Кількість досліджуваних	26 суб'єктів залучених в клінічне дослідження 24 суб'єкти, які приймали препарат та включені у статистичний аналіз
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	ПЕРВИННА МЕТА Визначити, чи досліджуваний препарат Везимед (соліфенацин), таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг («Медокемі ЛТД») та референтний препарат Везикар®


	<p>10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, («Астеллас Фарма») є біоеквівалентними. З цією метою швидкість та ступінь абсорбції соліфенацину (як засоби системної експозиції) порівнювали після застосування одноразової дози соліфенацину, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг кожного з двох препаратів натще.</p> <p>ВТОРИННА МЕТА Оцінка переносимості не була головною метою дослідження. Однак порівняння переносимості між двома препаратами було вторинною метою. Критерії безпеки включали будь-які побічні реакції, лабораторні показники, тести на вагітність (лише для жінок), медичний огляд та основні показники стану організму.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, однодозове, рандомізоване дослідження з маскуванням лабораторних даних, з двома періодами, двома послідовностями, з перехресним дослідженням, принаймні з 4 тижнями вимивання між періодом дозування I та періодом II.
12. Основні критерії включення	Добровольці європейської раси, як чоловіки так і жінки, у віці від 18 до 55 років, які не палять, або такі, що мало палять (<10 цигарок або еквівалент тютюнового виробу за добу), здорові, які були оцінені за амбулаторними картами, пройшли медичний огляд, вимірювання основних показників стану організму, ЕКГ та лабораторні дослідження і вимірювання ІМТ між 18,5 та 30 кг/м ² .
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ВЕЗИМЕД (соліфенацин), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг або 10 мг, «Медокемі ЛТД», перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Везикар®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг «Астеллас Фарма», перорально
15. Супутня терапія	Крім препаратів, відомих як такі, що індукують або пригнічують ферменти СYP, не дозволялось застосування будь-яких препаратів протягом 30 днів до першої дози, пацієнтам заборонялося застосовувати будь-які рецептурні препарати системного застосування (крім гормональних контрацептивів) та безрецептурну терапію (за винятком вітамінів та рослинних препаратів) протягом 14 днів до кожної дози досліджуваного препарату та протягом кожного періоду (до останнього відбору проб з відповідного періоду). Також суб'єктам

	<p>заборонялось вживати будь-які вітаміни або рослинні препарати протягом 48 годин до кожної дози досліджуваного лікарського засобу протягом кожного періоду. Суб'єкти повинні були інформувати клінічного дослідника про прийом будь-якого препарату за винятком досліджуваного лікарського засобу до початку та під час всього дослідження. Будь-який прийом супутніх лікарських засобів документувався в індивідуальній реєстраційній формі кожного суб'єкта та картці учасника клінічного дослідження, включно з назвою препарату (МНН або торгова назва), ефективністю, дозою та тривалістю лікування.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Ефективність: швидкість та ступінь абсорбції порівнювали після застосування одноразової пероральної дози 10 мл соліфенацину кожного з двох препаратів натще. Параметри первинної мети: C_{max} та $AUC(0-72 \text{ г})$ Додаткові фармакокінетичні параметри: t_{max}, λ_z, $t_{1/2}$ *$AUC(0-inf)$, %AUC_{extra}, AUC_{extra}, MPT, V_z та виведення *Параметри, що повинні розраховуватися тільки у випадку, коли не всі суб'єкти мають кількісно вимірювані рівні концентрації при +72 годинах після застосування дози. Вторинна мета: вторинною метою було порівняння переносимості між двома препаратами.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Оцінка безпеки під час дослідження: безпеку оцінювали через оцінку побічних ефектів, лабораторних досліджень, медичного огляду, ЕКГ та основних показників стану організму.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Для кожного препарату визначали наступні фармакокінетичні параметри шляхом некомпартментного фармакокінетичного аналізу: C_{max} та $AUC(0-72 \text{ г})$. Дисперсний аналіз (ANOVA) проводили на \ln-трансформованому C_{max} та $AUC(0-72 \text{ г})$. Біоеквівалентність між досліджуваним та референтним препаратом оцінювали шляхом розрахунку відношення середніх показників та 90% геометричного довірчого інтервалу для відношення середніх, заснованих на геометричних середніх, отриманих з ANOVA \ln-трансформованих даних для C_{max} та $AUC(0-72 \text{ г})$. Параметр t_{max} аналізували за допомогою рангового дисперсного аналізу Фрідмана, що</p>

	<p>застосовується для нетрансформованих даних. Інші параметри, включно з λz та $t1/2$ розраховували та надавали тільки для інформаційних цілей. Змінні безпеки були представлені описово.</p>												
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Чотирнадцять (14) жінок та дванадцять (12) чоловіків із середнім віком 25,19 років (діапазон між 18 та 45 роками), середнім зростом 171,87 см (діапазон між 155,0 та 190,0 см) та середньою масою тіла 67,86 кг (діапазон від 46,2 до 105,5 кг) були рандомізовані та отримали лікування.</p>												
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Порівняння стандартів для дослідження біоеквівалентності/ стандарту соліфенацину (N = 24)</p> <table border="1" data-bbox="831 775 1473 1171"> <thead> <tr> <th data-bbox="831 775 1070 920">Змінні ФК</th> <th data-bbox="1070 775 1257 920">Середнє геометричне відношення або точкове оцінювання</th> <th data-bbox="1257 775 1370 920">90% довірчі межі</th> <th data-bbox="1370 775 1473 920">КВ % у суб'єкта</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="831 920 1070 1032">Cmax (відношення тест./станд.)</td> <td data-bbox="1070 920 1257 1032">1,0668</td> <td data-bbox="1257 920 1370 1032">0,9886 - 1,1512</td> <td data-bbox="1370 920 1473 1032">15,46</td> </tr> <tr> <td data-bbox="831 1032 1070 1171">AUC(0-72 г) (відношення тест./станд.)</td> <td data-bbox="1070 1032 1257 1171">0,9793</td> <td data-bbox="1257 1032 1370 1171">0,9249 - 1,037</td> <td data-bbox="1370 1032 1473 1171">11,57</td> </tr> </tbody> </table> <p>* одиниці дані у нг/мл для Cmax та нг.г/мл для AUC(0-72 г)</p>	Змінні ФК	Середнє геометричне відношення або точкове оцінювання	90% довірчі межі	КВ % у суб'єкта	Cmax (відношення тест./станд.)	1,0668	0,9886 - 1,1512	15,46	AUC(0-72 г) (відношення тест./станд.)	0,9793	0,9249 - 1,037	11,57
Змінні ФК	Середнє геометричне відношення або точкове оцінювання	90% довірчі межі	КВ % у суб'єкта										
Cmax (відношення тест./станд.)	1,0668	0,9886 - 1,1512	15,46										
AUC(0-72 г) (відношення тест./станд.)	0,9793	0,9249 - 1,037	11,57										
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У цьому дослідженні не було зареєстровано серйозних побічних явищ. Одне побічне явище сталося перед застосуванням досліджуваних препаратів.</p> <p>В одинадцяти суб'єктів (частота прояву 44,0%) спостерігалось принаймні одне побічне явище після застосування принаймні одного застосування досліджуваного лікарського засобу. У сімох суб'єктів (частота прояву 28,0%) повідомлялось одинадцять побічних явищ після одноразового прийому досліджуваного засобу. П'ять побічних явищ були помірними, а шість – легкими. Шість із цих побічних явищ вважались такими, що пов'язані з досліджуваним лікарським засобом. У шістьох суб'єктів (частота прояву 24,0%) повідомлялось про десять побічних явищ після одноразового застосування референтного препарату. Сім побічних явищ були помірними, а три були легкими. Чотири з цих побічних явищ вважались такими, що були пов'язані з</p>												

	<p>досліджуваним лікарським засобом. У трьох суб'єктів (частота прояву 12,0%) спостерігалось три побічні явища як вихід показників за межі контрольних меж лабораторних випробувань, проведених наприкінці дослідження. Два з цих побічних явища були легкими, а одне – помірне. Всі ці побічні явища вважались такими, що були пов'язані з досліджуваним лікарським засобом.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Виходячи з аналізу співвідношень для Стах та AUC(0-72 г), отриманих в умовах натще в однодозовому дослідженні, висновок про еквівалентність може бути зроблений відносно швидкості та ступеня абсорбції соліфенацину з досліджуваного препарату – Везимед, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг «Медокемі ЛТД» та референтного лікарського засобу Везикар®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг компанії «Астеллас Фарма». Одноразова пероральна доза Везимеду, таблетки вкриті плівковою оболонкою, 10 мг «Медокемі ЛТД» та Везикар®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг «Астеллас Фарма» виявилися однаково безпечними, що добре переносяться здоровими дорослими добровольцями, які були залучені до цього дослідження.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Пелех Л.О.
(П. І. Б.)