

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):	Солігет, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 5 мг або 10 мг соліфенацину сукцинату
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати
Згідно наказу № 460 МОЗ України від 23.07.2015 для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань. Токсикологічні та фармакологічні випробування описані у 4 модулі реєстраційного досьє з використанням наукових літературних джерел.	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Згідно літературних джерел
2) вторинна фармакодинаміка	Згідно літературних джерел
3) фармакологія безпеки	Згідно літературних джерел
4) фармакодинамічні взаємодії	Згідно літературних джерел
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Згідно літературних джерел
2) всмоктування	Згідно літературних джерел

3) розподіл	Згідно літературних джерел
4) метаболізм	Згідно літературних джерел
5) виведення	Згідно літературних джерел
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Згідно літературних джерел
7) інші фармакокінетичні дослідження	Згідно літературних джерел
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Згідно літературних джерел
2) токсичність у разі повторних введень	Згідно літературних джерел
3) генотоксичність: in vitro	Згідно літературних джерел
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Згідно літературних джерел
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	Згідно літературних джерел
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Згідно літературних джерел
додаткові дослідження	Згідно літературних джерел
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Згідно літературних джерел
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Згідно літературних джерел
ембріотоксичність	Згідно літературних джерел

пренатальна і постнатальна токсичність	Згідно літературних джерел
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Згідно літературних джерел
6) місцева переносимість	Згідно літературних джерел
7) додаткові дослідження токсичності:	Згідно літературних джерел
антигенність (утворення антитіл)	Згідно літературних джерел
імунотоксичність	Згідно літературних джерел
дослідження механізмів дії	Згідно літературних джерел
лікарська залежність	Згідно літературних джерел
токсичність метаболітів	Згідно літературних джерел
токсичність домішок	Згідно літературних джерел
інше	Згідно літературних джерел
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Згідно літературних джерел

Повноважний
представник



Римар М.В.

67

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)	Солігет, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг соліфенацину сукцинату
2. Заявник	Гетц Фарма (Прайвіт) Лімітед, Пакистан
3. Виробник	Гетц Фарма (Пвт.) Лтд., Пакистан
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Порівняльне дослідження біоеквівалентності загальної тестової рецептури таблетки соліфенацину сукцинату 10 мг із компаратором у здорових людей натщесерце
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Період з 1:29 квітня 2016 року по 3 травня 2016 року Період 2: 27 травня 2016 року по 31 травня 2016 року Подальші заходи: з 06 червня 2016 року по 14 червня 2016 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Малайзія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 24 фактична: 23

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Порівняння швидкості та ступеня абсорбції соліфенадин сулцинату для таблеток соліфенадин сулцинату 10 мг (Солігет, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг соліфенадину сулцинату, виробництва Getz Pharma (Pvt) Limited) (тест) із порівняльним препаратом (Vesicare, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг виробництва Astellas Pharma Europe B.V.) (контроль) у здорових суб'єктів, що отримували однакові дози натщесерце.</p> <p>Вторинна мета:</p> <p>Оцінити безпеку соліфенадину сулцинату у здорових суб'єктів для досліджуваних препаратів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Однодозове, одноцентрове, відкрите, рандомізоване, двостороннє перехресне дослідження (2 процедури, 2 періоди та 2 послідовності) загальної тестової рецептури таблетки сулцинату Соліфенадин 10 мг із компаратором, протягом 28 днів за участю 24 здорових чоловіків та жінок натщесерце.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Здорові чоловіки та жінки (які не годували груддю та не вагітні) у віці 18-55 років з ІМТ 18-30 кг/м², які мало або зовсім не палять, не маючи анамнезу зловживання наркотиками чи наркотиками. Суб'єкти повинні були відповідати всім критеріям включення та жодному з критеріїв виключення. Усі вони оцінювались як нормальні або ненормальні, але НКС на основі життєво важливих показників, ЕКГ, анамнезу, фізичного обстеження та клінічних лабораторних досліджень.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Солігет, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг соліфенадину сулцинату виробництва Getz Pharma (Pvt) Limited</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Vesicare, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг виробництва Astellas Pharma Europe B.V.</p>
15. Супутня терапія	<p>відсутня</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>C_{max}, T_{max}, $t_{1/2}$, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Побічні ефекти, ненормальні життєві показники, ненормальні результати ЕКГ, ненормальні результати фізикального обстеження та ненормальні результати клінічних лабораторних досліджень.</p>

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Значимість параметрів біодоступності AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} аналізували, з і без логарифмічного перетворення, використовуючи модель біоеквівалентності ANOVA.</p> <p>Біоеквівалентність заснована на 90% довірчих інтервалах для співвідношення геометричних середніх показників (досліджуваний препарат / референтний препарат) для соліфенацину AUC_{0-t} та C_{max}. Довірчі інтервали 90% повинні міститися в інтервалі 80,00-125,00% як для AUC_{0-t}, так і для C_{max}.</p> <p>Відмінності в T_{max} тесту Wilcoxon Signed Rank, тоді як відмінності в $t_{1/2}$ аналізували за допомогою t-тесту.</p>																											
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Жінки = 7 осіб, чоловіки = 16 осіб; вік 20-35 років; ріст = 1,47-1,80 м; вага = 51-85 кг, ІМТ = 19,1-26,5 кг / м²</p>																											
<p>20. Результати ефективності</p>	<table border="1" data-bbox="783 768 1342 1160"> <thead> <tr> <th>Показник</th> <th>Досліджуваний препарат (N=22)</th> <th>Референтний препарат (N=22)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>19,61 ± 7,00 90% ДІ 16.6-21.4</td> <td>19,11 ± 5,66, 90% ДІ 17.3-20.8</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (год)</td> <td>6,45 ± 1,22, 90% ДІ 5.65-6.35</td> <td>6,36 ± 1,05, 90% ДІ 5.65-6.35</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (год*нг/мл)</td> <td>658,81 ± 232,08, 90% ДІ 577-739</td> <td>664,81 ± 210,26, 90% ДІ 590-738</td> </tr> </tbody> </table> <p>Геометричні середні значення та 90% довірчі інтервали для log-трансформованих співвідношень (Досліджуваний препарат / Референтний препарат) для C_{max} та AUC_{0-t} соліфенацину сукцинату були в межах 80,00 - 125,00%.</p> <table border="1" data-bbox="807 1440 1326 1671"> <thead> <tr> <th>Показник</th> <th>Середнє значення, %</th> <th>90% Довірчий інтервал, %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>log AUC_{0-t}</td> <td>98.33</td> <td>93.33-103.60</td> </tr> <tr> <td>log C_{max}</td> <td>100.86</td> <td>95.32-106.72</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t}</td> <td>99.41</td> <td>93.93-104.90</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>102.83</td> <td>97.32-108.35</td> </tr> </tbody> </table>	Показник	Досліджуваний препарат (N=22)	Референтний препарат (N=22)	C_{max} (нг/мл)	19,61 ± 7,00 90% ДІ 16.6-21.4	19,11 ± 5,66, 90% ДІ 17.3-20.8	T_{max} (год)	6,45 ± 1,22, 90% ДІ 5.65-6.35	6,36 ± 1,05, 90% ДІ 5.65-6.35	AUC_{0-t} (год*нг/мл)	658,81 ± 232,08, 90% ДІ 577-739	664,81 ± 210,26, 90% ДІ 590-738	Показник	Середнє значення, %	90% Довірчий інтервал, %	log AUC_{0-t}	98.33	93.33-103.60	log C_{max}	100.86	95.32-106.72	AUC_{0-t}	99.41	93.93-104.90	C_{max}	102.83	97.32-108.35
Показник	Досліджуваний препарат (N=22)	Референтний препарат (N=22)																										
C_{max} (нг/мл)	19,61 ± 7,00 90% ДІ 16.6-21.4	19,11 ± 5,66, 90% ДІ 17.3-20.8																										
T_{max} (год)	6,45 ± 1,22, 90% ДІ 5.65-6.35	6,36 ± 1,05, 90% ДІ 5.65-6.35																										
AUC_{0-t} (год*нг/мл)	658,81 ± 232,08, 90% ДІ 577-739	664,81 ± 210,26, 90% ДІ 590-738																										
Показник	Середнє значення, %	90% Довірчий інтервал, %																										
log AUC_{0-t}	98.33	93.33-103.60																										
log C_{max}	100.86	95.32-106.72																										
AUC_{0-t}	99.41	93.93-104.90																										
C_{max}	102.83	97.32-108.35																										
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Протягом усього дослідження не зафіксовано смертей, інших серйозних побічних реакцій. Як випробовуваний, так і контрольний препарат добре переносились, а загальна клінічна безпека була справедливою. Всього було зареєстровано 9 побічних реакцій серед 24 суб'єктів. Серед 9 повідомлених неінфекційних захворювань 3 були визнані не пов'язаними з досліджуваними препаратами, тоді як 1 випадок був пов'язаний з досліджуваним препаратом, і 5 з</p>																											

70

	контрольним препаратом.
22. Висновок (заклучення)	Солігет, таблетки, вкриті плівковою оболонкою та Vesicare, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, можна вважати біоеквівалентними

Повноважний
представник



(підпис)

Римар М.В.