

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Салфенікс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 5 мг та по 10 мг
2. Заявник	Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А.(Pharmaceutical Works Polpharma S.A.), Польща
3. Виробник	Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А.(Pharmaceutical Works Polpharma S.A.), Польща
4. Проведені дослідження: <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Везикар® таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг, виробництва Астеллас Фарма (Astellas Pharma) (Нідерланди, Массачусетс № RVG 29152)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, перехресне, порівняльне дослідження біоеквівалентності або порівняльної біодоступності лікарських засобів соліфенацину сукцинату таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг (виробництва Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А. (Pharmaceutical Works Polpharma S.A.)), та Везикар®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг (виробництва Астеллас Фарма (Astellas Pharma)), що включає два періоди за участю здорових добровольців при одноразовому прийомі натщесерце. Номер спонсора дослідження: № RDW279/0045/1 Біоаналітична лабораторія: ТОВ «Квінта-Аналітика» (Quinta-Analytica s.r.o) № 324/11 Номер EudraCT: № 2012-001732-66
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 14 грудня 2013 року по 13 січня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	26 здорових добровольців відповідали всім критеріям включення/невключення. Повністю завершили дослідження 24 здорових добровольці, 2 добровольці відмовилися від участі в дослідженні через побічні явища (ПЯ).

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Довести біоеквівалентність досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ) референтному лікарському засобу (РЛЗ) що містять 10 мг соліфенацину сукцинату, шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності при одноразовому прийомі натщесерце здоровими добровольцями.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, перехресне з двома періодами, дослідження з вивчення біоеквівалентності за одноразового прийому здоровими добровольцями кожного з досліджуваного та референтного лікарських засобів натщесерце.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1) Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років включно. Раса: європеїдна. Відсутність статусу курця або статус курця у минулому (щонайменше за 6 місяців до початку прийому дози). 2) Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 кг/м² включно. 3) Пацієнт присутній протягом всього періоду дослідження та надав свою письмову інформовану згоду. 4) За результатами фізикального обстеження у добровольців не виявлено клінічно значущих відхилень. 5) За результатами обстеження з визначенням основних вітальних показників та електрокардіографії у добровольців не виявлено клінічно значущих відхилень. 6) Всі результати клініко-лабораторного обстеження добровольців знаходяться в межах норми або є незначущими за рішенням лікаря-дослідника. 7) Використання чоловіками та жінками ефективних засобів контрацепції протягом всього періоду дослідження. 8) Громадянство Чехії.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Салфенікс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг, одноразове пероральне застосування.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Везикар [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг (Астеллас Фарма (Astellas Pharma)), одноразове пероральне застосування (Нідерланди, МА № RVG 29152).
15. Супутня терапія	Згідно з протоколом дослідження заборонено прийом будь-яких рецептурних препаратів протягом 28 днів до початку дослідження до прийому першої дози. Заборонено прийом безрецептурних препаратів, вітамінів або рослинних препаратів та харчових добавок протягом двох тижнів до початку дослідження до прийому першої дози. Ці обмеження також застосовувались до кожного періоду дослідження (до 72

	годин після прийому останньої дози).
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Згідно з протоколом дослідження на базі індивідуальних концентрацій соліфенацину сукцинату в плазмі крові добровольців розраховували основні фармакокінетичні параметри а саме площу під фармакокінетичною кривою з моменту прийому лікарського засобу до 72 год (AUC_{0-72}) та максимальну концентрацію (C_{max}) аналіту, що підтверджують біоеквівалентність досліджуваного та референтного лікарських засобів.</p> <p>Кількісне визначення соліфенацину сукцинату в плазмі крові кожного здорового добровольця проводили методом високоефективної рідинної хроматографії з тандемним мас-селективним детектуванням (ВЕРХ-МС/МС). Особливістю даного методу було використання дейтерованого внутрішнього стандарту. При цьому нижня межа кількісного визначення соліфенацину сукцинату в зразках плазми крові становила 0,20 нг/мл.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Переносимість досліджуваних лікарських засобів оцінювали на основі даних, отриманих шляхом реєстрації побічних реакцій/побічних явищ (ПР/ПЯ), та результатів фізикального і лабораторно-інструментального обстежень.</p>
18. Статистичні методи	<p>Площу під фармакокінетичною кривою з моменту прийому лікарського засобу до 72 год (AUC_{0-72}) та максимальну концентрацію (C_{max}) соліфенацину використовували в якості первинних фармакокінетичних параметрів.</p> <p>Для логарифмічно перетворених показників $AUC_{(0-72 \text{ год})}$ і C_{max} виконано багатофакторний дисперсійний аналіз.</p> <p>Аналіз моделі дисперсії включав послідовність, пацієнтів, згрупованих в залежності від послідовності видів терапії, періодів лікування (а саме лікарський засіб) в якості компонента дисперсії. Достовірність впливу послідовності вивчали, приймаючи кількість пацієнтів, згрупованих в залежності від послідовних видів терапії, за величину похибки. Використовувався 5% рівень значущості. В кожному випадку дисперсійний аналіз передбачав розрахунок середніх геометричних значень, скоригованих різниць середніх арифметичних для різних видів терапії та відповідну стандартну похибку. Даний статистичний аналіз проводився із використанням програми SAS® та застосуванням процедури Узагальнених лінійних моделей (GLM - Generalized Linear Models). Крім цього, для оцінки впливу терапії на параметр час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) використовували</p>

	<p>непараметричний критерій Вілкоксона та медіанний критерій. Для кожного параметру розраховували 90% ДІ, використовуючи значення величин середніх найменших квадратів (LSM). Довірчі інтервали виражені у відсотках від середніх значень, отриманих методом найменших квадратів для референтного лікарського засобу.</p> <p>Для кожного параметру також розраховували відсоткове співвідношення середніх значень (ДЛЗ/РЛЗ), використовуючи значення LSM. Для логарифмічно перетворених параметрів застосовувались середні геометричні значення (а саме, аналогові значення LSM на підставі логарифмічно перетворених даних).</p> <p>Для оцінки біоеквівалентності досліджуваного лікарського засобу, референтному лікарському засобу, розраховано 90% ДІ для логарифмічно перетворених величин C_{max} та $AUC_{(0-72\text{год})}$ для соліфенацину як основних параметрів.</p> <p>Згідно з протоколом дослідження, лікарські засоби вважали біоеквівалентними, якщо верхня і нижня межі зазначених ДІ знаходилися в діапазоні 80,00–125,00%.</p> <p>Аналітичну частину дослідження і статистичну обробку фармакокінетичних даних проведено в біоаналітичній лабораторії ТОВ «Квінта-Аналітика» (QUINTA-ANALYTICA s.r.o., м. Прага, Чеська Республіка), що доступні в Статистичному звіті дослідження.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років включно. Раса: європеїдна.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Згідно з протоколом дослідження фармакокінетичні параметри $AUC_{(0-72\text{ год})}$ і C_{max} використовувалися для оцінки біоеквівалентності досліджуваного та референтного лікарських засобів. За результатами дослідження показано, що межі 90% ДІ для відношення геометричних середніх $AUC_{(0-72\text{ год})}$ і C_{max} для ДЛЗ та РЛЗ відповідають критерію прийнятності щодо біоеквівалентності та отримані числові значення знаходяться в межах інтервалу прийнятності біоеквівалентності 80,00–125,00%.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Протягом всього періоду дослідження після прийому здоровими добровольцями досліджуваних лікарських засобів зареєстровано шість (6) випадків побічних явищ (ПЯ) у чотирьох (4) добровольців. Всього було зафіксовано одне (1) ПЯ (головний біль) що ймовірно пов'язане із прийомом референтного лікарського засобу і розцінено як несерйозне, легкого ступеня тяжкості та не вимагало лікування. Випадків</p>

серйозних побічних явищ не було.

Зведена таблиця побічних явищ (ПЯ)

Хворобливі симптоми	ДЛЗ	РЛЗ	Загальна кількість
Слабкість	1	-	1
Колапс	1	-	1
Гіпакузія	1	-	1
Шум у вухах	1	-	1
Кашель	1	-	1
Головний біль	-	1	1
Всього	5	1	6

22. Висновок (заключення)

За результатами проведеного клінічного дослідження доведено біоеквівалентність генеричного лікарського засобу Салфенікс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг, (виробництва Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А. (Pharmaceutical Works Polpharma S.A.)), референтному лікарському засобу Везикар[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг (виробництва Астеллас Фарма (Astellas Pharma)).

Обґрунтування:

Еквівалентність генеричного лікарського засобу оригінальному референтному лікарському засобу (у дозах 10 мг), доведено відповідно до вимог процедури вейвера для нижчих дозувань згідно з міжнародними і вітчизняними настановами з біоеквівалентності.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ 3
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
ЧУРУТА І.М.

(П. І. Б.)



Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Салфенікс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А.(Pharmaceutical Works Polpharma S.A.), Польща
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генерик
2) Проведені дослідження <input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні 	
Соліфенацин є генеріком оригінального (референтного) лікарського засобу: Везикар® таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг, виробництва Астеллас Фарма (Astellas Pharma) (Нідерланди, Массачусетс № RVG 29152), тому жодних клінічних досліджень щодо цього продукту не проводилось. Огляд доклінічних даних (модуль 2.4 «Огляд доклінічних даних») підготовлений на основі опублікованої наукової літератури.	
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:	
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)

ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
ЧУРУТА І.М. (П. І. Б.)



Чурута І.М.

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	SALFENIX Film-Coated Tablets 5 mg and 10 mg
2. Applicant	Pharmaceutical Works «Polpharma» S. A., Poland
3. Manufacturer	Pharmaceutical Works «Polpharma» S. A., Poland
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> No If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Vesicare® 10 mg Film-Coated Tablets Astellas Pharma, (Netherlands, MA No RVG 29152)
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Randomized, open-label, single dose, two-period, cross-over, comparative bioavailability study with bioequivalence assessment of solifenacin succinate 10 mg film-coated tablets (Pharmaceutical works POLPHARMA S.A.) and Vesicare® 10 mg film-coated tablets (Astellas Pharma) in healthy volunteers under fasting conditions Sponsor No. RDW279/0045/1 Quinta-Analytica s.r.o No. 324/11 EudraCT No. 2012-001732-66
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	December 14, 2013 to January 13, 2014
8. Countries where the clinical trial was conducted	Czech Republic
9. Number of study participants	26 enrolled 24 finished, 2 dropouts due to Adverse Events
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To compare the bioavailability of the Test and Reference products both containing 10 mg of solifenacin succinate in healthy volunteers under fasting conditions and to assess the bioequivalence of these products..
11. Design of the clinical trial	Randomized, open-label, single-dose, two-period, cross-over bioequivalence study under fasting conditions
12. Main inclusion criteria	1) Healthy males and females, age from 18 to 55 years, inclusive. Caucasian race. Non smoker or past-smoker (at least 6 months before dosing). 2) Body Mass Index (BMI) from 18.5 to 30 kg/m ² , inclusive. 3) Subject is available for the entire Study Period and will provide his/her written informed consent. 4) Physical examination without significant deviations. 5) Vital signs and ECG without significant deviations. 6) All laboratory screening results within the normal range or being assessed as non-significant by the attending Clinical Investigator.

	<p>7) Acceptance of use of contraceptive measures during the entire Study Period in both female and male subjects.</p> <p>8) Czech citizenship.</p>
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	SALFENIX 10 mg Film-Coated Tablets, single oral dose
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Vesicare® 10 mg Film-Coated Tablets Astellas Pharma, single oral dose (Netherlands, MA No RVG 29152)
15. Concomitant therapy	According to the Study Protocol, any prescription medication was not allowed 28 days before the first dosing. OTC (over-the-counter) medications, vitamins or herbal medication were not allowed two weeks before the first dosing. These restrictions were applied also for each study period (until after 72 hours post-dose of last dosing).
16. Efficacy evaluation criteria	According to the Study Protocol, the $AUC_{(0-72h)}$ and C_{max} pharmacokinetic parameters for SFC were used to assess bioequivalence of test and reference products. The quantitative determinations of SFC concentrations in plasma were performed using an HPLC/MS/MS method with deuterated internal standards. The lower limit of quantitation was 0.20 ng of SFC/mL.
17. Safety evaluation criteria	The adverse events and clinically significant deviations from laboratory tests, physical examinations and vital signs were reported for the evaluation of safety.
18. Statistical methods	<p>$AUC_{(0-72h)}$ and C_{max} of solifenacin were used as primary pharmacokinetic parameters.</p> <p>Analyses of variance on the following pharmacokinetic parameters were performed: ln-transformed: $AUC_{(0-72h)}$, C_{max}</p> <p>The analysis of variance model included sequence, subject nested within sequence, period and treatment (i.e. drug formulation) as the sources of variance. The significance of the sequence effect was tested using the subject nested within sequence as the error term. A 5% level of significance was used. Each analysis of variance included calculation of least-squares means (LSM), estimates obtained for the adjusted differences between treatment means and the standard error associated with these differences. The above statistical analyses were done using the SAS® GLM procedure. In addition, a non-parametric Wilcoxon and median tests of treatment effect for t_{max} were performed.</p> <p>The 90% confidence intervals were calculated for each parameter using LSM values. The confidence intervals were expressed as a percentage of the LSM for the Reference formulation.</p> <p>Percentage ratio of means (Test/Ref.) was also calculated for each parameter using LSM values.</p> <p>For ln-transformed parameters geometric means (i.e. antilog values of LSM on ln-transformed data) were used.</p> <p>Bioequivalence of the test product and the reference product was assessed on the basis of 90% confidence intervals for ln-transformed $AUC_{(0-72h)}$ and C_{max} of solifenacin as primary parameters.</p>

	According to the Study Protocol standard bioequivalence acceptance range 80.00 % to 125.00 % was used. The pharmacokinetic analyses of the data for this study were completed at QUINTA ANALYTICA s.r.o. and they are available in the Statistical Report of the Study.																																
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Healthy male or female, age from 18 to 55 years, inclusive. Caucasian race.																																
20. Efficacy results	According to the Study Protocol, the AUC(0-72h) and Cmax parameters for solifenacin were used to assess bioequivalence. The results confirm that the 90% confidence intervals for Test to Reference ratios of the geometric least squares means for AUC(0-72h) and Cmax were within the bioequivalence acceptance range of 80.00 to 125.00%.																																
21. Safety results	<p>Four (4) subjects experienced six (6) adverse event (AE) over the course of the study. One mild adverse event (i.e. headache) was considered possibly related to R product administration. No serious adverse event (SAE) occurred.</p> <p>Summary Table of Adverse Events</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Symptom Incidence</th> <th>Incidence after T</th> <th>Incidence after R</th> <th>Total Incidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Weakness</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Collapse</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Hypacusis</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Tinnitus</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Cough</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Summary</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>	Symptom Incidence	Incidence after T	Incidence after R	Total Incidence	Weakness	1	-	1	Collapse	1	-	1	Hypacusis	1	-	1	Tinnitus	1	-	1	Cough	1	-	1	Headache	-	1	1	Summary	5	1	6
Symptom Incidence	Incidence after T	Incidence after R	Total Incidence																														
Weakness	1	-	1																														
Collapse	1	-	1																														
Hypacusis	1	-	1																														
Tinnitus	1	-	1																														
Cough	1	-	1																														
Headache	-	1	1																														
Summary	5	1	6																														
22. Conclusion	The bioequivalence between test formulation SALFENIX 10 mg Film-Coated Tablets, Pharmaceutical Works Polpharma S.A., Poland and the reference formulation Vesicare® 10 mg Film-Coated Tablets, Astellas Pharma was confirmed																																

justification:

Therefore Applicant states that bioequivalence demonstrated for strength 10 mg can be applied for lower strengths of the product.

Applicant (Marketing Authorization Holder)


 (signature)

 (full name)
ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
ЧУРУТА І.М.

Non-Clinical Trial Reports

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available):	SALFENIX Film-Coated Tablets
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	generic
2) Trials conducted <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> no	
Solifenacin is generic version of original product: Vesicare® 10 mg Film-Coated Tablets Astellas Pharma, (Netherlands, MA No RVG 29152) tablets so no non-clinical studies have been conducted for this product. Non-clinical overview (module 2.4) has been prepared on the basis of published scientific literature.	
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	
2) secondary pharmacodynamics	
3) safety pharmacology	
4) pharmacodynamic interactions	
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical procedures and reports on their validation	
2) absorption	
3) distribution	
4) metabolism	
5) excretion	
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	
7) other pharmacokinetic studies	
4. Toxicology:	
1) Single dose toxicity	
2) Repeated dose toxicity	
3) Genotoxicity:	
in vitro	
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	
4) Carcinogenicity:	
long-term studies	-
short-term studies or mid-term studies	-

additional studies	
5) Reproductive and developmental toxicity:	
effects on fertility and early embryonic development	
embryotoxicity	
prenatal and postnatal toxicity	
studies in which medication is administered to the offspring (immature animals) and/or long-term effects are assessed	
6) local tolerance	
7) additional toxicity studies:	
antigenicity (antibody response)	
immunotoxicity	
study of the mechanisms of action	
drug dependence	
toxicity of metabolites	
toxicity of impurities	
other	
5. Conclusions on non-clinical study	

Applicant (Marketing Authorization Holder)

ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
ЧУРУТА І.М.

(signature)

(full name)

