

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): | Арісол | | |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Генеричний лікарський засіб | | |
| 2) проведені дослідження | <input type="radio"/> так | <input checked="" type="radio"/> ні | Згідно з типом заявки (генерик) власні доклінічні дослідження не проводились. |
| 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

б) 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)



(П. І. Б.) 

17.11.2022

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 610/19

| | |
|---|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення) | Арісол (таблетки з пролонгованим вивільненням по 7,5 мг та 15 мг) |
| 2. Заявник | Еспарма ГмбХ, Німеччина |
| 3. Виробник | - Лабораторіос Медікаментос Інтернасьоналес, С. А., Іспанія.– виробництво <i>bulk</i> , первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії - еспарма Фарма Сервісез ГмбХ, Німеччина - вторинне пакування |
| 4. Проведені дослідження: | <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Генеричний лікарський засіб |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | 610/19 Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома групами лікування, трьома періодами, трьома послідовностями, багатьма дозами, повторним дизайном дослідження з порівняння рівноважної біодоступності таблеток з пролонгованим вивільненням Даріфенацин Арісто 7,5 мг виробництва Лабораторіос Медікаментос Інтернасьоналес, С. А., Іспанія на замовлення Арісто Фарма ГмбХ, Німеччина, і таблеток з пролонгованим вивільненням Емселекс (Emselex®) 7,5 мг, вкритих плівковою оболонкою, виробництва компанії «Merus Labs Luxco S.à R.L», Нідерланди, у здорових дорослих чоловіків в умовах прийому натщесерце. |
| 6. Фаза клінічного випробування | I (вивчення біоеквівалентності) |

| | |
|---|---|
| 7. Період проведення клінічного випробування | 28.10.2019 – 25.11.2019 |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Індія |
| 9. Кількість досліджуваних | Заплановано: 72; залучено: 72; пройшли дослідження до кінця: 69; проаналізовано: 69; включено до статистичної оцінки фармакокінетичних даних згідно з протоколом: 69 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <p>Основна мета: Визначення сталої біодоступності таблеток з пролонгованим вивільненням Даріфенацин Арісто 15 мг виробництва Лабораторіос Медікаментос Інтернасьоналес, С. А., Іспанія на замовлення Арісто Фарма ГмбХ, Німеччина, і таблеток з пролонгованим вивільненням Емселекс (Emselex®) 15 мг, вкритих плівковою оболонкою, виробництва компанії «Merus Labs Luxco S.à R.L», Нідерланди, у здорових дорослих чоловіків при прийомі натщесерце.</p> <p>Другорядна мета: Моніторинг клінічного статусу, побічних явищ, результатів лабораторних досліджень і оцінка відносної безпечності і переносимості лікарських форм дарифенацину гідроброміду.</p> |
| 11. Дизайн клінічного випробування | <p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома групами лікування, трьома періодами, трьома послідовностями, багатьма дозами, повторним дизайном дослідження з порівняння рівноважної біодоступності в умовах прийому натщесерце.</p> <p>Доза лікарського засобу приймалась щоденно натщесерце впродовж 7 днів. В кожний з днів учасники дослідження утримувались від їжі щонайменше 10 годин Після прийому ліків не дозволявся прийом їжі впродовж 4 годин. Доза препарату прийнята після 10 годин голодування запивалась 240 мл рідини.</p> |
| 12. Основні критерії включення | Здорові дорослі чоловіки 18-45 років (включно), з ІМТ 18,50 – 29,90 кг/м ² (включно). |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>Дарифенацин Арісто, таблетки з пролонгованим вивільненням, 7,5 мг, Доза: 7,5 мг Спосіб застосування: перорально з 240 ± 5 мл води</p> |

| | |
|---|---|
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Emselex® таблетки з пролонгованим вивільненням Доза: 7,5 мг Спосіб застосування: перорально з 240 ± 5 мл води |
| 15. Супутня терапія | Рішення щодо продовження участі у дослідженні суб'єктів, які потребували супутньої терапії в період дослідження чи вимивання, приймалося дослідником на таких підставах: - фармакологія та фармакокінетика супутніх медикаментів - ймовірність взаємодії ліків, що може вплинути на фармакокінетику досліджуваних засобів - тривалість прийому недосліджуваних медикаментів Усі випадки були задокументовані та представлені у фінальному звіті. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Основні фармакокінетичні змінні: $AUC_{0-t,ss}$, $C_{max,ss}$, $C_{t,ss}$ в прийнятні в межах 80,00-125,00%, (90% довірчий інтервал). Якщо внутрішньосуб'єктна варіабельність була вища за 30%, прийнятні межі були розширені до максимум 69,84 – 143,19%. Геометрична середня $C_{max,ss}$ та $C_{t,ss}$ мала бути в межах 80,00-125,00%, |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Оцінки безпечності, проведені до початку дослідження з метою скринінгу добровольців, охоплювали ЕКГ, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз сироватки, аналіз сечі та серологічне дослідження. Було проведено клінічну оцінку, яка включає загальне та системне обстеження. Під час реєстрації у кожному періоді дослідження проводилась перевірка подиху на алкоголь, а також аналіз сечі на наркотики для виявлення учасників, які нещодавно вживали наркотичні речовини. Було проведено клінічну оцінку, яка включає загальне та системне обстеження. |
| 18. Статистичні методи | ANOVA |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Чоловіки монголоїдної раси 18-45 років, з БМІ 18,5 – 29,90 кг/м ² |
| 20. Результати ефективності | 90% довірчі інтервали різниці середніх логарифмічно перетворених значень C_{max} (97,12%–107,56%), C_t (87,13% - 111,65%) та AUC_{0-t} (94,88%–105,32%) дарифенацину знаходяться у межах критеріїв біоеквівалентності $\geq 80,00\%$ до $\leq 125,00\%$. |

Отже, на основі цих критеріїв досліджуваний препарат є біоеквівалентним референтному препарату.

21. Результати безпеки

Всього було зареєстровано 63 побічні ефекти у 29 суб'єктів в період дослідження та подальшого спостереження

Всі побічні реакції були помірними або легкими, всі минули самостійно


Серйозних побічних ефектів зареєстровано не було.

На підставі отриманих даних було зроблено висновок про хорошу переносимість препаратів в умовах прийому кількох доз після їжі, а також подібний профіль безпеки обох продуктів.

22. Висновок (заключення)

За даними статистичного аналізу зроблений висновок, що тестовий продукт є біоеквівалентним до референтного в умовах прийому натще.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



Красицькова Г.С. (П. І. Б.)

05.10.2022 ✓

Додаток 30 ¹²

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)

| | | | |
|---|--|-----|----------------------------------|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення) | Арісол (таблетки з пролонгованим вивільненням по 7,5 мг та по 15 мг) | | |
| 2. Заявник | Еспарма ГмбХ, Німеччина | | |
| 3. Виробник | - Лабораторіос Медікаментос Інтернасьоналес, С. А., Іспанія.– виробництво <i>bulk</i> , первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії - еспарма Фарма Сервісез ГмбХ, Німеччина - вторинне пакування | | |
| 4. Проведені дослідження: | ✓ | так | о ні якщо ні, обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Генеричний лікарський засіб | | |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | 767/16 Відкрите, рандомізоване, збалансоване, з двома групами лікування, двома періодами, двома послідовностями, одноступене, перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності таблеток з пролонгованим вивільненням Даріфенацин Арісто 15 мг виробництва Лабораторіос Медікаментос Інтернасьоналес, С. А., Іспанія на замовлення Арісто Фарма ГмбХ, Німеччина, і таблеток з пролонгованим вивільненням Емселекс (Emselex®) 15 мг, вкритих плівковою оболонкою, виробництва компанії «Merus Labs Luxco S.à R.L», Нідерланди, у здорових дорослих чоловіків в умовах при прийому після їжі. | | |
| 6. Фаза клінічного випробування | I (вивчення біоеквівалентності) | | |
| 7. Період проведення клінічного випробування | 22.07.2017 – 11.08.2017 | | |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Індія | | |
| 9. Кількість досліджуваних | Заплановано: 66; залучено: 66; пройшли дослідження до кінця: 59; проаналізовано: 59; включено до статистичної оцінки фармакокінетичних даних згідно з протоколом: 59 | | |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Основна мета: Визначення пероральної біоеквівалентності таблеток з пролонгованим вивільненням Даріфенацин Арісто 15 мг виробництва Лабораторіос Медікаментос | | |

Інтернаціоналес, С. А., Іспанія на замовлення Арісто Фарма ГмбХ, Німеччина, і таблеток з пролонгованим вивільненням Емселекс (Emselex®) 15 мг, вкритих плівковою оболонкою, виробництва компанії «Merus Labs Luxco S.à R.L», Нідерланди, у здорових дорослих чоловіків при прийомі після їжі.

Другорядна мета:

Моніторинг клінічного статусу, побічних явищ, результатів лабораторних досліджень і оцінка відносної безпечності і переносимості лікарських форм дарифенацину гідроброміду.

| | |
|---|---|
| 11. Дизайн клінічного випробування | <p>Відкрите, рандомізоване, збалансоване, з двома групами лікування, двома періодами, двома послідовностями, одноступене, перехресне дослідження пероральної біодоступності у здорових дорослих людей в умовах прийому після їжі.</p> <p>В кожному з періодів учасники дослідження утримувались від їжі щонайменше 10 годин до прийому стандартизованого висококалорійного сніданку з високою кількістю жирів. Сніданок був організований для всіх учасників дослідження за 30 хвилин до прийому ліків. Після прийому ліків не дозволялася інша їжа впродовж 4 годин. Стандартизовані обід, перекус та вечеря були організовані о 4.00, 9.00, 13.00, 24.00, 28.00, 32.00 та 36.00 після прийому дози препарату. Вся їжа була стандартизована та однакова для всіх учасників дослідження. Доза препарату прийнята після 10 годин голодування та 30 хвилин після сніданку запивалась 240 мл рідини.</p> |
| 12. Основні критерії включення | Здорові дорослі чоловіки 18-45 років (включно), з ІМТ 18,50 – 29,90 кг/м ² (включно). |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>Дарифенацин Арісто, таблетки з пролонгованим вивільненням, 15 мг, Доза: 15 мг Спосіб застосування: перорально з 240 ± 5 мл води</p> |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | <p>Emselex® таблетки з пролонгованим вивільненням Доза: 15 мг Спосіб застосування: перорально з 240 ± 5 мл води</p> |
| 15. Супутня терапія | <p>Рішенням дослідника кільком суб'єктам була призначена супутня терапія для симптоматичного лікування побічних реакцій, що виникли у процесі дослідження.</p> <p>Усі випадки були задокументовані та представлені у фінальному звіті.</p> |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p>90% довірчий інтервал для різниці середніх найменших квадратів логарифмічно перетворених значень основних фармакокінетичних параметрів: C_{max}, AUC_t, AUC_{inf} прийнятний в межах 80,00-125,00%.</p> |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Оцінки безпечності, проведені до початку дослідження з метою скринінгу добровольців, |

охоплювали ЕКГ, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз сироватки, аналіз сечі та серологічне дослідження. Було проведено клінічну оцінку, яка включає загальне та системне обстеження. Під час реєстрації у кожному періоді дослідження проводилась перевірка подиху на алкоголь, а також аналіз сечі на наркотики для виявлення учасників, які нещодавно вживали наркотичні речовини. Було проведено клінічну оцінку, яка включає загальне та системне обстеження.

18. Статистичні методи

ANOVA

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Чоловіки монголоїдної раси 18-45 років, з БМІ 18,5 – 29,90 кг/м²

20. Результати ефективності

90% довірчі інтервали різниці середніх логарифмічно перетворених значень C_{max} (91,49%–107,61%), AUC_t (92,17%–104,35%) та AUC_{inf} (91,89%–104,12%) дарифенацину знаходяться у межах критеріїв біоеквівалентності. Отже, на основі цих критеріїв досліджуваний препарат є біоеквівалентним референтному препарату.

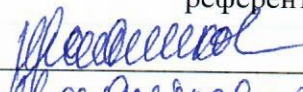
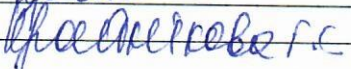
21. Результати безпеки

Всього було зареєстровано 22 побічних ефекти у 13 суб'єктів в період дослідження та подальшого спостереження. Всі побічні реакції були помірними або легкими, всі минули самостійно. Серйозних побічних ефектів зареєстровано не було. На підставі отриманих даних було зроблено висновок про хорошу переносимість препаратів в умовах прийому після їжі, а також подібний профіль безпеки обох продуктів.

22. Висновок (заклучення)

За даними статистичного аналізу зроблений висновок, що тестовий продукт є біоеквівалентним до референтного в умовах прийому після їжі.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)

 (підпис)
 (П. І. Б.)

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 759/17

| | | | | |
|---|---|-----|---|---------------------------|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення) | Арісол (таблетки з пролонгованим вивільненням по 7,5 мг або 15 мг) | | | |
| 2. Заявник | Еспарма ГмбХ, Німеччина | | | |
| 3. Виробник | - Лабораторіос Медікаментос Інтернасьоналес, С. А., Іспанія.— виробництво <i>bulk</i> , первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії - еспарма Фарма Сервісез ГмбХ, Німеччина - вторинне пакування | | | |
| 4. Проведені дослідження: | <input checked="" type="checkbox"/> | так | о | ні, якщо ні, обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Генеричний лікарський засіб | | | |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | 759/17 Відкрите, рандомізоване, збалансоване, , двома періодами, двома послідовностями, однодозове, перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності таблеток з пролонгованим вивільненням Даріфенацин Арісто 7,5 мг виробництва Лабораторіос Медікаментос Інтернасьоналес, С. А., Іспанія на замовлення Арісто Фарма ГмбХ, Німеччина, і таблеток з пролонгованим вивільненням Емселекс (Emselex®) 7,5 мг, вкритих плівковою оболонкою, виробництва компанії «Merus Labs Luxco S.à R.L», Нідерланди, у здорових дорослих чоловіків в умовах при прийому натщесерце. | | | |
| 6. Фаза клінічного випробування | I (вивчення біоеквівалентності) | | | |
| 7. Період проведення клінічного випробування | 07.07.2018 – 23.07.2018 | | | |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Індія | | | |
| 9. Кількість досліджуваних | Заплановано: 58; залучено: 58; пройшли дослідження до кінця: 55; | | | |

проаналізовано: 55;

включено до статистичної оцінки фармакокінетичних даних згідно з протоколом: 55

| | |
|---|--|
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <p>Основна мета: Визначення пероральної біоеквівалентності таблеток з пролонгованим вивільненням Дарифенацин Арісто 7,5 мг виробництва Лабораторіос Медікаментос Інтернасьоналес, С. А., Іспанія на замовлення Арісто Фарма ГмбХ, Німеччина, і таблеток з пролонгованим вивільненням Емселекс (Emselex®) 7,5 мг, вкритих плівковою оболонкою, виробництва компанії «Merus Labs Luxco S.à R.L», Нідерланди, у здорових дорослих чоловіків при прийомі натщесерце.</p> <p>Другорядна мета: Моніторинг клінічного статусу, побічних явищ, результатів лабораторних досліджень і оцінка відносної безпечності і переносимості лікарських форм дарифенацину гідроброміду.</p> |
| 11. Дизайн клінічного випробування | <p>Відкрите, рандомізоване, збалансоване, , двома періодами, двома послідовностями, однодозове, перехресне дослідження пероральної біодоступності у здорових дорослих людей в умовах прийому натщесерце.</p> <p>В кожний з періодів учасники дослідження утримувались від їжі щонайменше 10 годин Після прийому ліків не дозволявся прийом їжі впродовж 4 годин. Доза препарату прийнята після 10 годин голодування запивалась 240 мл рідини.</p> |
| 12. Основні критерії включення | <p>Здорові дорослі чоловіки 18-45 років (включно), з ІМТ 18,50 – 29,90 кг/м² (включно).</p> |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>Дарифенацин Арісто, таблетки з пролонгованим вивільненням, 7,5 мг, Доза: 7,5 мг Спосіб застосування: перорально з 240 ± 5 мл води</p> |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | <p>Emselex® таблетки з пролонгованим вивільненням Доза: 7,5 мг Спосіб застосування: перорально з 240 ± 5 мл води</p> |
| 15. Супутня терапія | <p>Рішенням дослідника кільком суб'єктам була призначена супутня терапія для симптоматичного лікування побічних реакцій, що виникли у процесі дослідження.</p> <p>Усі випадки були задокументовані та представлені у фінальному звіті.</p> |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p>Статистична оцінка базувалась на логарифмічних перетвореннях основних фармакокінетичних параметрів: C_{max}, AUC_t, AUC_{inf} Діапазон прийнятної біоеквівалентності становив від ≥ 80,00% до ≤ 125,00% для 90% довірчих інтервалів</p> |

84

різниці середніх логарифмічно перетворених значень.

17. Критерії оцінки безпеки

Оцінки безпечності, проведені до початку дослідження з метою скринінгу добровольців, охоплювали ЕКГ, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз сироватки, аналіз сечі та серологічне дослідження. Було проведено клінічну оцінку, яка включає загальне та системне обстеження. Під час реєстрації у кожному періоді дослідження проводилась перевірка подиху на алкоголь, а також аналіз сечі на наркотики для виявлення учасників, які нещодавно вживали наркотичні речовини. Було проведено клінічну оцінку, яка включає загальне та системне обстеження.

18. Статистичні методи

ANOVA

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Чоловіки монголоїдної раси 18-45 років, з БМІ 18,5 – 29,90 кг/м²

20. Результати ефективності

90% довірчі інтервали різниці середніх логарифмічно перетворених значень C_{max} (96,28%–113,80%), AUC_t (84,52%–101,26%) та AUC_{inf} (83,61% - 100,50%) дарифенацину знаходяться у межах критеріїв біоеквівалентності.

Отже, на основі цих критеріїв досліджуваний препарат є біоеквівалентним референтному препарату.

21. Результати безпеки

Всього було зареєстровано 8 побічних ефектів у 17 суб'єктів в період дослідження та подальшого спостереження

Всі побічні реакції були помірними або легкими, всі минули самостійно

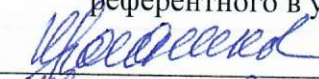

Серйозних побічних ефектів зареєстровано не було.

На підставі отриманих даних було зроблено висновок про хорошу переносимість препаратів в умовах прийому натщесерце, а також подібний профіль безпеки обох продуктів.

22. Висновок (заключення)

За даними статистичного аналізу зроблений висновок, що тестовий продукт є біоеквівалентним до референтного в умовах прийому натще.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)

 (підпис)
 (П. І. Б.)

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 760/17

| | | | | |
|---|---|-----|--------------------------|-----------------------|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення) | Арісол (таблетки з пролонгованим вивільненням по 7,5 мг та по 15 мг) | | | |
| 2. Заявник | Еспарма ГмбХ, Німеччина | | | |
| 3. Виробник | - Лабораторіос Медікаментос Інтернасьоналес, С. А., Іспанія.— виробництво <i>bulk</i> , первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії - еспарма Фарма Сервісез ГмбХ, Німеччина - вторинне пакування | | | |
| 4. Проведені дослідження: | <input checked="" type="checkbox"/> | так | <input type="checkbox"/> | якщо ні, обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Генеричний лікарський засіб | | | |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | 760/17 Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома групами лікування, двома періодами, двома послідовностями, однодозове, перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності таблеток з пролонгованим вивільненням Даріфенацин Арісто 7,5 мг виробництва Лабораторіос Медікаментос Інтернасьоналес, С. А., Іспанія на замовлення Арісто Фарма ГмбХ, Німеччина, і таблеток з пролонгованим вивільненням Емселекс (Emselex®) 7,5 мг, вкритих плівковою оболонкою, виробництва компанії «Merus Labs Luxco S.à R.L», Нідерланди, у здорових дорослих чоловіків в умовах при прийому після їжі. | | | |
| 6. Фаза клінічного випробування | I (вивчення біоеквівалентності) | | | |
| 7. Період проведення клінічного випробування | 16.08.2018 – 01.09.2018 | | | |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Індія | | | |
| 9. Кількість досліджуваних | Заплановано: 58; Залучено та рандомізовано: 58; пройшли дослідження до кінця: 45; проаналізовано: 45; | | | |

включено до статистичної оцінки фармакокінетичних даних згідно з протоколом: 45

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування

Основна мета:
Визначення пероральної біоеквівалентності таблеток з пролонгованим вивільненням Даріфенацин Арісто 7,5 мг виробництва Laboratorios Medicaamentos Internasionales, S. A., Іспанія на замовлення Арісто Фарма ГмбХ, Німеччина, і таблеток з пролонгованим вивільненням Емселекс (Emselex®) 7,5 мг, вкритих плівковою оболонкою, виробництва компанії «Merus Labs Luxco S.à R.L», Нідерланди, у здорових дорослих чоловіків при прийомі після їжі.

Другорядна мета:
Моніторинг клінічного статусу, побічних явищ, результатів лабораторних досліджень і оцінка відносної безпечності і переносимості лікарських форм дарифенацину гідроброміду.

11. Дизайн клінічного випробування

Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома групами лікування, двома періодами, двома послідовностями, однодозове, перехресне дослідження пероральної біодоступності у здорових дорослих людей в умовах прийому після їжі. В кожний з періодів учасники дослідження утримувались від їжі щонайменше 10 годин до прийому стандартизованого висококалорійного сніданку з високою кількістю жирів. Сніданок був організований для всіх учасників дослідження за 30 хвилин до прийому ліків. Після прийому ліків не дозволялася інша їжа впродовж 4 годин. Стандартизовані обід, перекус та вечеря були організовані о 4.00, 9.00, 13.00, 24.00, 28.00, 32.00 та 36.00 після прийому дози препарату. Вся їжа була стандартизована та однакова для всіх учасників дослідження. Доза препарату прийнята після 10 годин голодування та 30 хвилин після сніданку запивалась 240 мл рідини.

12. Основні критерії включення

Здорові дорослі чоловіки 18-45 років (включно), з ІМТ 18,50 – 29,90 кг/м² (включно).

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Дарифенацин Арісто, таблетки з пролонгованим вивільненням, 7,5 мг,
Доза: 7,5 мг
Спосіб застосування: перорально з 240 ± 5 мл води

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії

Emselex® таблетки з пролонгованим вивільненням
Доза: 7,5 мг
Спосіб застосування: перорально з 240 ± 5 мл води

15. Супутня терапія

Рішенням дослідника кільком суб'єктам була призначена супутня терапія для симптоматичного лікування побічних реакцій, що виникли у процесі дослідження.

Усі випадки були задокументовані та представлені у фінальному звіті.

| | |
|---|--|
| 16. Критерії оцінки ефективності | Статистична оцінка базувалась на логарифмічних перетвореннях основних фармакокінетичних параметрів: C_{max} , AUC_t , AUC_{inf} Діапазон прийнятної біоеквівалентності становив від $\geq 80,00\%$ до $\leq 125,00\%$ для 90% довірчих інтервалів різниці середніх логарифмічно перетворених значень. |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Оцінки безпечності, проведені до початку дослідження з метою скринінгу добровольців, охоплювали ЕКГ, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз сироватки, аналіз сечі та серологічне дослідження. Було проведено клінічну оцінку, яка включає загальне та системне обстеження. Під час реєстрації у кожному періоді дослідження проводилась перевірка подиху на алкоголь, а також аналіз сечі на наркотики для виявлення учасників, які нещодавно вживали наркотичні речовини. Було проведено клінічну оцінку, яка включає загальне та системне обстеження. |
| 18. Статистичні методи | ANOVA |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Чоловіки монголоїдної раси 18-45 років, з БМІ 18,5 – 29,90 kg/m^2 |
| 20. Результати ефективності | 90% довірчі інтервали різниці середніх логарифмічно перетворених значень C_{max} (96,20%–115,13%), AUC_t (95,17%–109,17%) та AUC_{inf} (95,05% - 108,88%) дарифенацину знаходяться у межах критеріїв біоеквівалентності. Отже, на основі цих критеріїв досліджуваний препарат є біоеквівалентним референтному препарату. |
| 21. Результати безпеки | Всього було зареєстровано 15 побічних ефектів у 13 суб'єктів в період дослідження та подальшого спостереження Всі побічні реакції були помірними або легкими, всі минули самостійно Серйозних побічних ефектів зареєстровано не було. На підставі отриманих даних було зроблено висновок про хорошу переносимість препаратів в умовах прийому після їжі, а також подібний профіль безпеки обох продуктів. |
| 22. Висновок (заключення) | За даними статистичного аналізу зроблений висновок, що тестовий продукт є біоеквівалентним до референтного в умовах прийому після їжі. |

Заявник _____ (підпис)
(власник) _____ (П. І. Б.)

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 762/17

| | | | | |
|---|---|-----|---|---------------------------|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення) | Арісол (таблетки з пролонгованим вивільненням по 7,5 мг або по 15 мг) | | | |
| 2. Заявник | Еспарма ГмбХ, Німеччина | | | |
| 3. Виробник | - Лабораторіос Медікаментос Інтернасьоналес, С. А., Іспанія.— виробництво <i>bulk</i> , первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії - еспарма Фарма Сервісез ГмбХ, Німеччина - вторинне пакування | | | |
| 4. Проведені дослідження: | ✓ | так | о | ні, якщо ні, обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Генеричний лікарський засіб | | | |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | 762/17 Відкрите, рандомізоване, збалансоване, з двома групами лікування, двома періодами, двома послідовностями, багатьма дозами, перехресне дослідження рівноважної біодоступності таблеток з пролонгованим вивільненням Даріфенацин Арісто 15 мг виробництва Лабораторіос Медікаментос Інтернасьоналес, С. А., Іспанія на замовлення Арісто Фарма ГмбХ, Німеччина, і таблеток з пролонгованим вивільненням Емселекс (Emselex®) 15 мг, вкритих плівковою оболонкою, виробництва компанії «Merus Labs Luxco S.à R.L», Нідерланди, у здорових дорослих чоловіків в умовах прийому натщесерце. | | | |
| 6. Фаза клінічного випробування | I (вивчення біоеквівалентності) | | | |
| 7. Період проведення клінічного випробування | 03.10.2018 – 18.10.2018 | | | |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Індія | | | |
| 9. Кількість досліджуваних | Заплановано: 58; залучено: 58; пройшли дослідження до кінця: 54; проаналізовано: 54; | | | |

включено до статистичної оцінки фармакокінетичних даних згідно з протоколом: 54

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування

Основна мета:

Визначення сталої біодоступності таблеток з пролонгованим вивільненням Даріфенацин Арісто 15 мг виробництва Лабораторіос Медікаментос Інтернасьоналес, С. А., Іспанія на замовлення Арісто Фарма ГмбХ, Німеччина, і таблеток з пролонгованим вивільненням Емселекс (Emselex®) 15 мг, вкритих плівковою оболонкою, виробництва компанії «Merus Labs Luxco S.à R.L», Нідерланди, у здорових дорослих чоловіків при прийомі натщесерце.

Другорядна мета:

Моніторинг клінічного статусу, побічних явищ, результатів лабораторних досліджень і оцінка відносної безпечності і переносимості лікарських форм дарифенацину гідроброміду.

11. Дизайн клінічного випробування

Відкрите, рандомізоване, збалансоване, з двома групами лікування, двома періодами, двома послідовностями, багатьма дозами, перехресне дослідження пероральної біодоступності кількох доз у здорових дорослих людей в умовах прийому натщесерце.

Доза лікарського засобу приймалась щоденно натщесерце впродовж 7 днів. В кожний з днів учасники дослідження утримувались від їжі щонайменше 10 годин Після прийому ліків не дозволявся прийом їжі впродовж 4 годин. Доза препарату прийнята після 10 годин голодування запивалась 240 мл рідини.

12. Основні критерії включення

Здорові дорослі чоловіки 18-45 років (включно), з ІМТ 18,50 – 29,90 кг/м² (включно).

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Дарифенацин Арісто, таблетки з пролонгованим вивільненням, 15 мг,

Доза: 15 мг

Спосіб застосування: перорально з 240 ± 5 мл води

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії

Emselex® таблетки з пролонгованим вивільненням

Доза: 15 мг

Спосіб застосування: перорально з 240 ± 5 мл води

15. Супутня терапія

Рішення щодо продовження участі у дослідженні суб'єктів, які потребували супутньої терапії в період дослідження чи вимивання, приймалося дослідником на таких підставах:

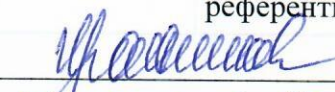

- фармакологія та фармакокінетика супутніх медикаментів

- ймовірність взаємодії ліків, що може вплинути на фармакокінетику досліджуваних засобів

- тривалість прийому недосліджуваних медикаментів
Усі випадки були задокументовані та представлені у фінальному звіті.

| | |
|---|--|
| 16. Критерії оцінки ефективності | 90% довірчий інтервал для різниці середніх найменших квадратів логарифмічно перетворених значень основних фармакокінетичних параметрів: $AUC_{0-t,ss}$, $C_{max,ss}$, $C_{t,ss}$ в прийнятний в межах 80,00-125,00%. |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Оцінки безпечності, проведені до початку дослідження з метою скринінгу добровольців, охоплювали ЕКГ, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз сироватки, аналіз сечі та серологічне дослідження. Було проведено клінічну оцінку, яка включає загальне та системне обстеження. Під час реєстрації у кожному періоді дослідження проводилась перевірка подиху на алкоголь, а також аналіз сечі на наркотики для виявлення учасників, які нещодавно вживали наркотичні речовини. Було проведено клінічну оцінку, яка включає загальне та системне обстеження. |
| 18. Статистичні методи | ANOVA |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Чоловіки монголоїдної раси 18-45 років, з БМІ 18,5 – 29,90 кг/м ² |
| 20. Результати ефективності | 90% довірчі інтервали різниці середніх логарифмічно перетворених значень $C_{max,ss}$ (99,14% - 112,95%), $C_{t,ss}$ (80,11% - 109,02%), , C_{max} (99,14%–112,95%) та $AUC_{0-t,ss}$ (94,88%–109,69%) дарифенацину знаходяться у межах критеріїв біоеквівалентності. Отже, на основі цих критеріїв досліджуваний препарат є біоеквівалентним референтному препарату. |
| 21. Результати безпеки | Всього було зареєстровано 17 побічних ефектів у 9 суб'єктів в період дослідження та подальшого спостереження Всі побічні реакції були помірними або легкими, всі минули самостійно Серйозних побічних ефектів зареєстровано не було. На підставі отриманих даних було зроблено висновок про хорошу переносимість препаратів в умовах прийому кількох доз після їжі, а також подібний профіль безпеки обох продуктів. |
| 22. Висновок (заключення) | За даними статистичного аналізу зроблений висновок, що тестовий продукт є біоеквівалентним до референтного в умовах прийому натще. |

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)

 (підпис)
 (П. І. Б.)

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 766/16

| | | | | |
|---|--|-----|---|-----------------------|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення) | Арісол (таблетки з пролонгованим вивільненням по 7,5 мг та по 15 мг) | | | |
| 2. Заявник | Еспарма ГмбХ, Німеччина | | | |
| 3. Виробник | - Лабораторіос Медікаментос Інтернасьоналес, С. А., Іспанія.– <i>виробництво bulk, первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії</i> - еспарма Фарма Сервісез ГмбХ, Німеччина - <i>вторинне пакування</i> | | | |
| 4. Проведені дослідження: | ✓ | так | о | ні |
| | | | | якщо ні, обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Генеричний лікарський засіб | | | |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | 766/16 Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома групами лікування, двома періодами, двома послідовностями, однодозове, перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності таблеток з пролонгованим вивільненням Даріфенацин Арісто 15 мг виробництва Лабораторіос Медікаментос Інтернасьоналес, С. А., Іспанія на замовлення Арісто Фарма ГмбХ, Німеччина, і таблеток з пролонгованим вивільненням Емселекс (Emselex®) 15 мг, вкритих плівковою оболонкою, виробництва компанії «Merus Labs Luxco S.à R.L», Нідерланди, у здорових дорослих чоловіків в умовах при прийому натщесерце. | | | |
| 6. Фаза клінічного випробування | I (вивчення біоеквівалентності) | | | |
| 7. Період проведення клінічного випробування | 22.07.2017 – 11.08.2017 | | | |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Індія | | | |
| 9. Кількість досліджуваних | Заплановано: 66; залучено: 66; пройшли дослідження до кінця: 58; | | | |

проаналізовано: 57;

включено до статистичної оцінки фармакокінетичних даних згідно з протоколом: 57

| | |
|---|--|
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <p>Основна мета: Визначення пероральної біоеквівалентності таблеток з пролонгованим вивільненням Даріфенацин Арісто 15 мг виробництва Лабораторіос Медікаментос Інтернасьоналес, С. А., Іспанія на замовлення Арісто Фарма ГмбХ, Німеччина, і таблеток з пролонгованим вивільненням Емселекс (Emselex®) 15 мг, вкритих плівковою оболонкою, виробництва компанії «Merus Labs Luxco S.à R.L», Нідерланди, у здорових дорослих чоловіків при прийомі натщесерце.</p> <p>Другорядна мета: Моніторинг клінічного статусу, побічних явищ, результатів лабораторних досліджень і оцінка відносної безпечності і переносимості лікарських форм дарифенацину гідроброміду.</p> |
| 11. Дизайн клінічного випробування | <p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома групами лікування, двома періодами, двома послідовностями, однодозове, перехресне дослідження пероральної біодоступності у здорових дорослих людей в умовах прийому натщесерце.</p> <p>В кожний з періодів учасники дослідження утримувались від їжі щонайменше 10 годин Після прийому ліків не дозволявся прийом їжі впродовж 4 годин. Доза препарату прийнята після 10 годин голодування запивалась 240 мл рідини.</p> |
| 12. Основні критерії включення | <p>Здорові дорослі чоловіки 18-45 років (включно), з ІМТ 18,50 – 29,90 кг/м² (включно).</p> |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>Дарифенацин Арісто, таблетки з пролонгованим вивільненням, 15 мг, Доза: 15 мг Спосіб застосування: перорально з 240 ± 5 мл води</p> |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | <p>Emselex® таблетки з пролонгованим вивільненням Доза: 15 мг Спосіб застосування: перорально з 240 ± 5 мл води</p> |
| 15. Супутня терапія | <p>Рішенням дослідника кільком суб'єктам була призначена супутня терапія для симптоматичного лікування побічних реакцій, що виникли у процесі дослідження.</p> <p>Усі випадки були задокументовані та представлені у фінальному звіті.</p> |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p>90% довірчий інтервал для різниці середніх найменших квадратів логарифмічно перетворених значень основних фармакокінетичних параметрів: C_{max}, AUC_t AUC_{inf} прийнятний в межах 80,00-125,00%.</p> |

17. Критерії оцінки безпеки

Оцінки безпечності, проведені до початку дослідження з метою скринінгу добровольців, охоплювали ЕКГ, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз сироватки, аналіз сечі та серологічне дослідження. Було проведено клінічну оцінку, яка включає загальне та системне обстеження. Під час реєстрації у кожному періоді дослідження проводилась перевірка подиху на алкоголь, а також аналіз сечі на наркотики для виявлення учасників, які нещодавно вживали наркотичні речовини. Було проведено клінічну оцінку, яка включає загальне та системне обстеження.

18. Статистичні методи ANOVA

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) Чоловіки монголоїдної раси 18-45 років, з БМІ 18,5 – 29,90 кг/м²

20. Результати ефективності

90% довірчі інтервали різниці середніх логарифмічно перетворених значень C_{max} (92,24%–106,85%) AUC_t (84,50%–100,38%) та AUC_{inf} (84,47%–99,97%) дарифенацину знаходяться у межах критеріїв біоеквівалентності.

Співвідношення геометричних середніх значень (точкова оцінка) фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_t логарифмічно перетворених даних становлять відповідно 99,9% та 99,5%.

Отже, на основі цих критеріїв досліджуваний препарат є біоеквівалентним референтному препарату.

21. Результати безпеки

Всього було зареєстровано 26 побічних ефектів у 20 суб'єктів в період дослідження та подальшого спостереження

Всі побічні реакції були помірними або легкими, всі минули самостійно

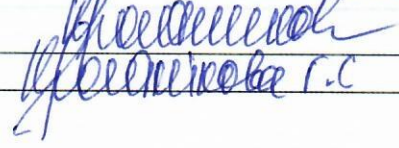
Серйозних побічних ефектів зареєстровано не було.

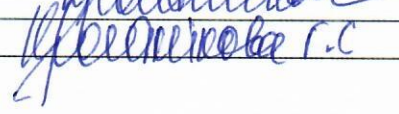
На підставі отриманих даних було зроблено висновок про хорошу переносимість препаратів в умовах прийому після їжі, а також подібний профіль безпеки обох продуктів.

22. Висновок (заключення)

За даними статистичного аналізу зроблений висновок, що тестовий продукт є біоеквівалентним до референтного в умовах прийому натщесерце.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

 (підпис)

 (П. І. Б.)