

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):	УРГБАЛД соліфенацину сукцинат (solifenacin succinate)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати генеричний лікарський засіб <i>(для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань)</i>
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	Дослідження підгострої токсичності при пероральному введенні трьох рівнів доз соліфенацину сукцинату проводили на мишах (лінії Swiss Albino) і щурах (лінії Wistar) протягом 28 днів поспіль.
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	–
<i>in vivo</i> (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	— (генеричний лікарський засіб)

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

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**

(дослідження, проведене після прийому їжі)

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	УРГБАЛД соліфенацину сукцинат (solifenacin succinate) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг або по 10 мг		
2. Заявник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія		
3. Виробник	«Аннора Фарма Прайвіт Лімітед» (Annora Pharma Private Labs Limited), Індія		
4. Проведені дослідження:	Так. Дослідження біоеквівалентності		
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на реєстрацію генеричного лікарського засобу		
5. Повна назва клінічного дослідження, кодовий номер випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, в дві послідовності, в два періоди, перехресне дослідження біоеквівалентності, з одноразовим прийомом двох препаратів, Соліфенацину сукцинат, таблетки по 10 мг, виробник Аннора Фарма Прайвіт Лімітед (Annora Pharma Private Limited), Індія, та ВЕЗИКАР (VESIcare®) (Соліфенацину сукцинат), таблетки по 10 мг, виробник Астеллас Фарма США, Інк. (Astellas Pharma US, Inc.) Норсбрук, Іллінойс 60062, США (Northbrook, IL 60062, USA) за участю здорових, дорослих суб'єктів після прийому їжі. Проект №: 044-20.		
6. Фаза клінічного випробування	Фаза – I (Дослідження біоеквівалентності)		
7. Період клінічного випробування	Дати дослідження	Дата початку	Дата завершення
	Період-01	05 жовтня 2020	09 жовтня 2020
	Період-02	02 листопада 2020	06 листопада 2020
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія		

9. Кількість суб'єктів	Заплановано для включення		38 + 02 додаткових учасники
	Вибули / відсторонені до прийому		01 [#]
	Прийняли препарати	Період-01	37
		Період-02	33
	Вибули / відсторонені після прийому		03
	Проаналізовані дані		38
	Включені в статистичний аналіз		35 ¹
<p>¹ Примітка: дані учасників номер 22, 23 та 24 було проаналізовано, але не було включено у фармакокінетичний та статистичний аналіз, оскільки учасник номер 22 самостійно відмовився від участі в дослідженні у період 02, а учасники номер 23 та 24 не зареєструвались для участі у період 02.</p> <p>[#] Примітка: учасник номер 28 самостійно відмовився від участі в дослідженні у період 01 до прийому препарату, його було замінено на запасного учасника номер SS2.</p>			
10. Первинна та вторинна ціль клінічного випробування	<p>Ефективність: порівняння біодоступність та охарактеризувати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату Соліфенацину сукцинат, таблетки по 10 мг, виробництва компанії Аннора Фарма Прайвіт Лімітед (Annora Pharma Private Limited), Індія і препарату порівняння ВЕЗИКАР (VESIcare[®]) (Соліфенацину сукцинат) таблетки по 10 мг, виробник Астеллас Фарма, США, Інк. (Astellas Pharma US, Inc) після прийому одноразової пероральної дози здоровими, дорослими учасниками після прийому їжі та для оцінки біоеквівалентності.</p> <p>Безпека: моніторинг безпеки для учасників.</p>		
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження було проведене, як відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома послідовностями, з двома періодами, перехресне, з пероральним прийомом одноразової дози препарату, дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози за участю здорових дорослих суб'єктів після прийому їжі.</p>		
12. Основні критерії включення	<p>Здорові, дорослі учасники віком від 18 до 45 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 до 24,90 кг/м² (включно), які дали інформовану згоду, були перевірені для внесення у дослідження (за результатами анамнезу, клінічного та лабораторного обстеження, ЕКГ та рентгенографії грудної клітки (задньо-передня проекція). Під час реєстрації для участі в кожному з періодів проводили аналіз сечі на наркотики, алкоголь та перевірку на симптоми коронавірусної хвороби (COVID-19).</p>		
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб введення, сила дії	<p>Соліфенацину сукцинат, таблетки по 10 мг, виробництва компанії Аннора Фарма Прайвіт Лімітед (Annora Pharma Private Limited), Індія. Спосіб застосування: перорально, запиваючи 240±5 мл води кімнатної температури у положенні сидячи.</p>		
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, сила дії	<p>ВЕЗИКАР (VESIcare[®]) (Соліфенацину сукцинат), таблетки по 10 мг, виробник Астеллас Фарма США, Інк. (Astellas Pharma US, Inc.). Спосіб застосування: перорально, запиваючи 240±5 мл води кімнатної температури у положенні сидячи.</p>		
15. Супутня терапія	<p>Згідно з протоколом учасників інструктували не приймати/не застосовувати будь-які лікарські засоби (що відпускаються за рецептом і без рецепта, вітаміни та рослинні лікарські засоби) протягом 14 днів до реєстрації для участі у періоді 01. Учасник за номером 37 отримував супутні препарати для лікування небажаних явищ.</p>		

16. Критерії оцінки ефективності	<p>Для отримання ФК параметрів соліфенацину була застосована стандартна некомпартментна модель Phoenix® WinNonlin® версія 8.1. Було здійснено оцінку наступних ФК параметрів соліфенацину з використанням некомпартментної моделі професійного програмного забезпечення Phoenix® WinNonlin .</p> <table border="1" data-bbox="534 246 1524 548"> <tr> <td colspan="2">Первинні</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>Максимальна виміряна концентрація у плазмі крові за передбачений проміжок часу.</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-72}</td> <td>Площа під кривою концентрація у плазмі крові – час, за період з 0 до 72 годин, розрахунок лінійним методом трапецій.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Вторинні фармакокінетичні (ФК) параметри</td> </tr> <tr> <td>T_{max}</td> <td>Вторинний фармакокінетичний параметр</td> </tr> </table>	Первинні		C_{max}	Максимальна виміряна концентрація у плазмі крові за передбачений проміжок часу.	AUC_{0-72}	Площа під кривою концентрація у плазмі крові – час, за період з 0 до 72 годин, розрахунок лінійним методом трапецій.	Вторинні фармакокінетичні (ФК) параметри		T_{max}	Вторинний фармакокінетичний параметр																														
Первинні																																									
C_{max}	Максимальна виміряна концентрація у плазмі крові за передбачений проміжок часу.																																								
AUC_{0-72}	Площа під кривою концентрація у плазмі крові – час, за період з 0 до 72 годин, розрахунок лінійним методом трапецій.																																								
Вторинні фармакокінетичні (ФК) параметри																																									
T_{max}	Вторинний фармакокінетичний параметр																																								
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Протягом усього періоду дослідження проводився моніторинг безпеки, включаючи побічні явища, серйозні побічні явища, супутні захворювання (отримання супутніх препаратів) та результатів лабораторних аналізів. Небажані явища оцінювали за частотою, тяжкістю, належністю до систем органів та причинно-наслідковим зв'язком.</p> <p>Примітка: проводили перевірку на симптоми коронавірусної хвороби (COVID-19) на етапах скринінгу, реєстрації, в кожному періоді дослідження.</p>																																								
18. Статистичні методи	<p>Аналіз логарифмічно трансформованих значень C_{max} та AUC_{0-72} з використанням PROC GLM ефекту моделі варіаційного аналізу (ANOVA) з урахуванням препарату, періоду, послідовності прийому та учасника в послідовності прийому, як фіксованих ефектів. Для перевірки біоеквівалентності за кожним з параметрів проводили два односторонніх тести. Значення 90% довірчих інтервалів (ДІ) співвідношення геометричних середніх найменших квадратів приймаючи досліджуваний препарат і препарат порівняння було розраховано з використанням логарифмічно трансформованих значень C_{max} та AUC_{0-72}.</p> <p>Критерії для висновку щодо біоеквівалентності є наступними: Біоеквівалентність досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) підтверджується, якщо значення 90% довірчий інтервал знаходиться в межах допустимого діапазону, як визначено нижче для Ln-перетворених фармакокінетичних параметрів соліфенацину.</p> <table border="1" data-bbox="534 1467 1524 1579"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Прийнятний діапазон значень 90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} та AUC_{0-72}</td> <td>80,00 – 125,00%</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Прийнятний діапазон значень 90% ДІ	C_{max} та AUC_{0-72}	80,00 – 125,00%																																				
Параметри	Прийнятний діапазон значень 90% ДІ																																								
C_{max} та AUC_{0-72}	80,00 – 125,00%																																								
19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="1" data-bbox="534 1579 1524 2060"> <thead> <tr> <th colspan="5">N = 38+ 02 додаткових учасники (учасники, включені у дослідження)</th> </tr> <tr> <th>Параметри</th> <th>Вік (років)</th> <th>Зріст (см)</th> <th>Маса тіла (кг)</th> <th>Значення ІМТ (кг/м²)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Середнє</td> <td>34</td> <td>169</td> <td>64,67</td> <td>22,70</td> </tr> <tr> <td>± СВ</td> <td>7</td> <td>6</td> <td>6,444</td> <td>1,828</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="534 1870 1524 2060"> <thead> <tr> <th colspan="5">N = 35 (учасники, дані яких включені в аналіз для оцінки БЕ)</th> </tr> <tr> <th>Параметри</th> <th>Вік (років)</th> <th>Зріст (см)</th> <th>Маса тіла (кг)</th> <th>Значення ІМТ (кг/м²)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Середнє</td> <td>34</td> <td>168</td> <td>64,71</td> <td>22,78</td> </tr> <tr> <td>± СВ</td> <td>7</td> <td>6</td> <td>6,583</td> <td>1,767</td> </tr> </tbody> </table>	N = 38+ 02 додаткових учасники (учасники, включені у дослідження)					Параметри	Вік (років)	Зріст (см)	Маса тіла (кг)	Значення ІМТ (кг/м ²)	Середнє	34	169	64,67	22,70	± СВ	7	6	6,444	1,828	N = 35 (учасники, дані яких включені в аналіз для оцінки БЕ)					Параметри	Вік (років)	Зріст (см)	Маса тіла (кг)	Значення ІМТ (кг/м ²)	Середнє	34	168	64,71	22,78	± СВ	7	6	6,583	1,767
N = 38+ 02 додаткових учасники (учасники, включені у дослідження)																																									
Параметри	Вік (років)	Зріст (см)	Маса тіла (кг)	Значення ІМТ (кг/м ²)																																					
Середнє	34	169	64,67	22,70																																					
± СВ	7	6	6,444	1,828																																					
N = 35 (учасники, дані яких включені в аналіз для оцінки БЕ)																																									
Параметри	Вік (років)	Зріст (см)	Маса тіла (кг)	Значення ІМТ (кг/м ²)																																					
Середнє	34	168	64,71	22,78																																					
± СВ	7	6	6,583	1,767																																					

20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні результати:</p> <p>Розраховані ФК параметри досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) наведені нижче:</p> <p>Середні (\pmСВ) фармакокінетичні параметри соліфенацину</p> <table border="1" data-bbox="534 219 1516 448"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри (одиниці вимірювання)</th> <th colspan="2">Середнє \pm СВ (n = 33)</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваний препарат – Т</th> <th>Препарат порівняння – R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>22,017 \pm 5,821</td> <td>20,731 \pm 5,922</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₇₂ (год.*нг/мл)</td> <td>945,696 \pm 288,808</td> <td>870,352 \pm 225,959</td> </tr> <tr> <td>#T_{max} (год.)</td> <td>4,00 (2,000 - 24,020)</td> <td>5,50 (2,000 - 24,100)</td> </tr> </tbody> </table> <p>#T_{max} вказане, як середнім значенням (мін. – макс.)</p> <p>Результати аналізу відносної біодоступності (а саме, середнє геометричне найменших квадратів, співвідношення, 90% довірчий інтервал [ДІ], індивідуальний КВ [коефіцієнт варіації] та потужність) під час приймання досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) соліфенацину наведені в таблиці далі:</p> <p>Результати оцінки відносної біодоступності препаратів соліфенацину</p> <table border="1" data-bbox="534 721 1516 1097"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="5">середнє геометричне найменших квадратів</th> <th rowspan="2">90% ДІ</th> <th rowspan="2">Індивідуальний КІ (%)</th> <th rowspan="2">Потужність N (%)</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Досліджуваний препарат, Т</th> <th>N</th> <th>Препарат порівняння, R</th> <th>Співвідношення (Т/R) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>35</td> <td>21,346</td> <td>35</td> <td>19,990</td> <td>106,78</td> <td>99,15-114,99</td> <td>18,5</td> <td>99,91</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₇₂ (год.*нг/мл)</td> <td>35</td> <td>908,832</td> <td>35</td> <td>841,017</td> <td>108,06</td> <td>100,51-116,18</td> <td>18,0</td> <td>99,94</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри (одиниці вимірювання)	Середнє \pm СВ (n = 33)		Досліджуваний препарат – Т	Препарат порівняння – R	C _{max} (нг/мл)	22,017 \pm 5,821	20,731 \pm 5,922	AUC ₀₋₇₂ (год.*нг/мл)	945,696 \pm 288,808	870,352 \pm 225,959	#T _{max} (год.)	4,00 (2,000 - 24,020)	5,50 (2,000 - 24,100)	Параметри	середнє геометричне найменших квадратів					90% ДІ	Індивідуальний КІ (%)	Потужність N (%)	N	Досліджуваний препарат, Т	N	Препарат порівняння, R	Співвідношення (Т/R) %	C _{max} (нг/мл)	35	21,346	35	19,990	106,78	99,15-114,99	18,5	99,91	AUC ₀₋₇₂ (год.*нг/мл)	35	908,832	35	841,017	108,06	100,51-116,18	18,0	99,94
Параметри (одиниці вимірювання)	Середнє \pm СВ (n = 33)																																														
	Досліджуваний препарат – Т	Препарат порівняння – R																																													
C _{max} (нг/мл)	22,017 \pm 5,821	20,731 \pm 5,922																																													
AUC ₀₋₇₂ (год.*нг/мл)	945,696 \pm 288,808	870,352 \pm 225,959																																													
#T _{max} (год.)	4,00 (2,000 - 24,020)	5,50 (2,000 - 24,100)																																													
Параметри	середнє геометричне найменших квадратів					90% ДІ	Індивідуальний КІ (%)	Потужність N (%)																																							
	N	Досліджуваний препарат, Т	N	Препарат порівняння, R	Співвідношення (Т/R) %																																										
C _{max} (нг/мл)	35	21,346	35	19,990	106,78	99,15-114,99	18,5	99,91																																							
AUC ₀₋₇₂ (год.*нг/мл)	35	908,832	35	841,017	108,06	100,51-116,18	18,0	99,94																																							
21. Результати безпеки	<p>Досліджуваний препарат Соліфенацину сукцинат, таблетки по 10 мг, виробництва компанії Аннора Фарма Прайвіт Лімітед, Індія, переносився аналогічно препарату порівняння ВЕЗИКАР (VESIcare®) (соліфенацину сукцинат), таблетки по 10 мг, виробник Астеллас Фарма США, Інк. у здорових дорослих суб'єктів в умовах після прийому їжі. Під час проведення клінічного етапу дослідження було зареєстровано три (03) небажаних явищ (НЯ). Ступінь тяжкості усіх НЯ був низьким чи середнім. Під час проведення цього дослідження не було жодних серйозних побічних явищ чи летальних випадків.</p>																																														
22. Висновок (заклучення)	<p>Досліджуваний препарат (Т) - УРГБАЛД (соліфенацину сукцинат), таблетки по 10 мг, виробництва компанії Аннора Фарма Прайвіт Лімітед, Індія у порівнянні з препаратом (R) - ВЕЗИКАР (VESIcare®) (соліфенацину сукцинат), таблетки по 10 мг, виробник Астеллас Фарма США, Інк., відповідає критеріям біоеквівалентності відносно швидкості та об'єму абсорбції препарату в умовах після прийому їжі відповідно до критеріїв, визначених у протоколі.</p>																																														

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Салеш Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

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
(дослідження, проведене в умовах натщесерце)

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	УРГБАЛД соліфенацину сукцинат (solifenacin succinate) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг або по 10 мг		
2. Заявник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія		
3. Виробник	«Аннора Фарма Прайвіт Лімітед» (Annora Pharma Private Labs Limited), Індія		
4. Проведені дослідження:	Так. Дослідження біоеквівалентності		
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на реєстрацію генеричного лікарського засобу		
5. Повна назва клінічного дослідження, кодовий номер випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, в дві послідовності, в два періоди, перехресне дослідження біоеквівалентності, з одноразовим прийомом двох препаратів, Соліфенацину сукцинат, таблетки по 10 мг, виробник Аннора Фарма Прайвіт Лімітед (Annora Pharma Private Limited), Індія, та ВЕЗИКАР (VESIcare®) (Соліфенацину сукцинат), таблетки по 10 мг, виробник Астеллас Фарма США, Інк. (Astellas Pharma US, Inc.) Норсбрук, Іллінойс 60062, США (Northbrook, IL 60062, USA) за участю здорових, дорослих суб'єктів натщесерце. Проект №: 043-20.		
6. Фаза клінічного випробування	Фаза – I (Дослідження біоеквівалентності)		
7. Період клінічного випробування	Дати дослідження	Дата початку	Дата завершення
	Період-01	28 вересня 2020	02 жовтня 2020
	Період-02	26 жовтня 2020	30 жовтня 2020
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія		

9. Кількість суб'єктів	Заплановано для включення		38
	Вибули / відсторонені до прийому		01 [#]
	Прийняли препарати	Період-01	37
		Період-02	33
	Вибули / відсторонені після прийому		04*
	Проаналізовані дані		37
	Включені в статистичний аналіз		33
<p>*Примітка: дані учасників номер 08, 10, 14 та 30 було проаналізовано, але не було включено у фармакокінетичний та статистичний аналіз, оскільки вони не зареєструвались для участі у період 02.</p> <p># Примітка: учасник номер 18 самостійно відмовився від участі в дослідженні у період 01 до прийому препарату.</p>			
10. Первинна та вторинна ціль клінічного випробування	<p>Ефективність: порівняння біодоступність та охарактеризувати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату Соліфенацину сукцинат, таблетки по 10 мг, виробництва компанії Аннора Фарма Прайвіт Лімітед (Annora Pharma Private Limited), Індія і препарату порівняння ВЕЗИКАР (VESIcare[®]) (Соліфенацину сукцинат) таблетки по 10 мг, виробник Астеллас Фарма, США, Інк. (Astellas Pharma US, Inc) після прийому одноразової пероральної дози здоровими, дорослими учасниками натщесерце та для оцінки біоеквівалентності.</p> <p>Безпека: моніторинг безпеки для учасників.</p>		
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження було проведене, як відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома послідовностями, з двома періодами, перехресне, з пероральним прийомом одноразової дози препарату, дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози за участю здорових дорослих суб'єктів натщесерце.</p>		
12. Основні критерії включення	<p>Здорові, дорослі учасники віком від 18 до 45 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 до 24,90 кг/м² (включно), які дали інформовану згоду, були перевірені для внесення у дослідження (за результатами анамнезу, клінічного та лабораторного обстеження, ЕКГ та рентгенографії грудної клітки (задньо-передня проекція).</p> <p>Під час реєстрації для участі в кожному з періодів проводили аналіз сечі на наркотики, алкоголь та перевірку на симптоми коронавірусної хвороби (COVID-19).</p>		
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб введення, сила дії	<p>Соліфенацину сукцинат, таблетки по 10 мг, виробництва компанії Аннора Фарма Прайвіт Лімітед (Annora Pharma Private Limited), Індія.</p> <p>Спосіб застосування: перорально, запиваючи 240±5 мл води кімнатної температури у положенні сидячи.</p>		
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, сила дії	<p>ВЕЗИКАР (VESIcare[®]) (Соліфенацину сукцинат), таблетки по 10 мг, виробник Астеллас Фарма США, Інк. (Astellas Pharma US, Inc.).</p> <p>Спосіб застосування: перорально, запиваючи 240±5 мл води кімнатної температури у положенні сидячи.</p>		
15. Супутня терапія	<p>Згідно з протоколом учасників інструктували не приймати/не застосовувати будь-які лікарські засоби (що відпускаються за рецептом і без рецепта, вітаміни та рослинні лікарські засоби) протягом 14 днів до реєстрації для участі у періоді 01.</p> <p>Учасники за номерами 08 та 15 отримували супутні препарати для лікування небажаних явищ.</p>		

<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Для отримання ФК параметрів соліфенацину була застосована стандартна некомпартментна модель Phoenix® WinNonlin® версія 8.1. Було здійснено оцінку наступних ФК параметрів соліфенацину з використанням некомпартментної моделі професійного програмного забезпечення Phoenix® WinNonlin .</p> <table border="1" data-bbox="534 257 1524 560"> <tr> <td colspan="2">Первинні</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>Максимальна виміряна концентрація у плазмі крові за передбачений проміжок часу.</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-72}</td> <td>Площа під кривою концентрація у плазмі крові – час, за період з 0 до 72 годин, розрахунок лінійним методом трапецій.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Вторинні фармакокінетичні параметри</td> </tr> <tr> <td>T_{max}</td> <td>Вторинний фармакокінетичний (ФК) параметр</td> </tr> </table>	Первинні		C_{max}	Максимальна виміряна концентрація у плазмі крові за передбачений проміжок часу.	AUC_{0-72}	Площа під кривою концентрація у плазмі крові – час, за період з 0 до 72 годин, розрахунок лінійним методом трапецій.	Вторинні фармакокінетичні параметри		T_{max}	Вторинний фармакокінетичний (ФК) параметр																														
Первинні																																									
C_{max}	Максимальна виміряна концентрація у плазмі крові за передбачений проміжок часу.																																								
AUC_{0-72}	Площа під кривою концентрація у плазмі крові – час, за період з 0 до 72 годин, розрахунок лінійним методом трапецій.																																								
Вторинні фармакокінетичні параметри																																									
T_{max}	Вторинний фармакокінетичний (ФК) параметр																																								
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Протягом усього періоду дослідження проводився моніторинг безпеки, включаючи побічні явища, серйозні побічні явища, супутні захворювання (отримання супутніх препаратів) та результатів лабораторних аналізів. Небажані явища оцінювали за частотою, тяжкістю, належністю до систем органів та причинно-наслідковим зв'язком.</p> <p>Примітка: проводили перевірку на симптоми коронавірусної хвороби (COVID-19) на етапах скринінгу, рестації, в кожному періоді дослідження.</p>																																								
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Аналіз логарифмічно трансформованих значень C_{max} та AUC_{0-72} з використанням PROC GLM ефекту моделі варіаційного аналізу (ANOVA) з урахуванням препарату, періоду, послідовності прийому та учасника в послідовності прийому, як фіксованих ефектів. Для перевірки біоеквівалентності за кожним з параметрів проводили два односторонніх тести. Значення 90% довірчих інтервалів (ДІ) співвідношення геометричних середніх найменших квадратів приймаючи досліджуваний препарат і препарат порівняння було розраховано з використанням логарифмічно трансформованих значень C_{max} та AUC_{0-72}.</p> <p>Критерії для висновку щодо біоеквівалентності є наступними: Біоеквівалентність досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) підтверджується, якщо значення 90% довірчий інтервал знаходиться в межах допустимого діапазону, як визначено нижче для Ln-перетворених фармакокінетичних параметрів соліфенацину.</p> <table border="1" data-bbox="534 1467 1524 1579"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Прийнятний діапазон значень 90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} та AUC_{0-72}</td> <td>80,00 – 125,00%</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Прийнятний діапазон значень 90% ДІ	C_{max} та AUC_{0-72}	80,00 – 125,00%																																				
Параметри	Прийнятний діапазон значень 90% ДІ																																								
C_{max} та AUC_{0-72}	80,00 – 125,00%																																								
<p>19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="1" data-bbox="534 1601 1524 2016"> <thead> <tr> <th colspan="5">N = 38 (учасники, включені у дослідження)</th> </tr> <tr> <th>Параметри</th> <th>Вік (років)</th> <th>Зріст (см)</th> <th>Маса тіла (кг)</th> <th>Значення ІМТ (кг/м²)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Середнє</td> <td>33</td> <td>169</td> <td>64,62</td> <td>22,70</td> </tr> <tr> <td>± СВ</td> <td>7</td> <td>4</td> <td>6,554</td> <td>1,876</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="534 1848 1524 2016"> <thead> <tr> <th colspan="5">N = 33 (учасники, дані яких включені в аналіз для оцінки БЕ)</th> </tr> <tr> <th>Параметри</th> <th>Вік (років)</th> <th>Зріст (см)</th> <th>Маса тіла (кг)</th> <th>Значення ІМТ (кг/м²)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Середнє</td> <td>33</td> <td>168</td> <td>64,22</td> <td>22,61</td> </tr> <tr> <td>± СВ</td> <td>7</td> <td>4</td> <td>6,783</td> <td>1,951</td> </tr> </tbody> </table>	N = 38 (учасники, включені у дослідження)					Параметри	Вік (років)	Зріст (см)	Маса тіла (кг)	Значення ІМТ (кг/м ²)	Середнє	33	169	64,62	22,70	± СВ	7	4	6,554	1,876	N = 33 (учасники, дані яких включені в аналіз для оцінки БЕ)					Параметри	Вік (років)	Зріст (см)	Маса тіла (кг)	Значення ІМТ (кг/м ²)	Середнє	33	168	64,22	22,61	± СВ	7	4	6,783	1,951
N = 38 (учасники, включені у дослідження)																																									
Параметри	Вік (років)	Зріст (см)	Маса тіла (кг)	Значення ІМТ (кг/м ²)																																					
Середнє	33	169	64,62	22,70																																					
± СВ	7	4	6,554	1,876																																					
N = 33 (учасники, дані яких включені в аналіз для оцінки БЕ)																																									
Параметри	Вік (років)	Зріст (см)	Маса тіла (кг)	Значення ІМТ (кг/м ²)																																					
Середнє	33	168	64,22	22,61																																					
± СВ	7	4	6,783	1,951																																					

19

20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні результати: Розраховані ФК параметри досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) наведені нижче: Середні (\pmСВ) фармакокінетичні параметри соліфенацину</p> <table border="1" data-bbox="534 212 1524 459"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри (одиниці вимірювання)</th> <th colspan="2">Середнє \pm СВ (n = 33)</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваний препарат – Т</th> <th>Препарат порівняння – R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>20,837 \pm 4,780</td> <td>19,945 \pm 4,566</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₇₂ (год.*нг/мл)</td> <td>872,798 \pm 251,102</td> <td>807,922 \pm 215,704</td> </tr> <tr> <td>#T_{max} (год.)</td> <td>4,50 (2,000 - 9,500)</td> <td>5,00 (2,500 - 12,000)</td> </tr> </tbody> </table> <p># T_{max} вказане, як середнім значенням (мін. – макс.) Результати аналізу відносної біодоступності (а саме, середнє геометричне найменших квадратів, співвідношення, 90% довірчий інтервал [ДІ], індивідуальний КВ [коефіцієнт варіації] та потужність) під час приймання досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) соліфенацину наведені в таблиці далі:</p> <p>Результати оцінки відносної біодоступності препаратів соліфенацину</p> <table border="1" data-bbox="534 716 1524 1097"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="5">середнє геометричне найменших квадратів</th> <th rowspan="2">90% ДІ</th> <th rowspan="2">Індивідуальний КІ (%)</th> <th rowspan="2">Потужність N (%)</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Досліджуваний препарат, Т</th> <th>N</th> <th>Препарат порівняння, R</th> <th>Співвідношення (Т/R) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>33</td> <td>20,481</td> <td>33</td> <td>19,422</td> <td>105,46</td> <td>99,95-111,26</td> <td>12,8</td> <td>100,00</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₇₂ (год.*нг/мл)</td> <td>33</td> <td>849,052</td> <td>33</td> <td>781,992</td> <td>108,58</td> <td>102,79-114,68</td> <td>13,1</td> <td>100,00</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри (одиниці вимірювання)	Середнє \pm СВ (n = 33)		Досліджуваний препарат – Т	Препарат порівняння – R	C _{max} (нг/мл)	20,837 \pm 4,780	19,945 \pm 4,566	AUC ₀₋₇₂ (год.*нг/мл)	872,798 \pm 251,102	807,922 \pm 215,704	#T _{max} (год.)	4,50 (2,000 - 9,500)	5,00 (2,500 - 12,000)	Параметри	середнє геометричне найменших квадратів					90% ДІ	Індивідуальний КІ (%)	Потужність N (%)	N	Досліджуваний препарат, Т	N	Препарат порівняння, R	Співвідношення (Т/R) %	C _{max} (нг/мл)	33	20,481	33	19,422	105,46	99,95-111,26	12,8	100,00	AUC ₀₋₇₂ (год.*нг/мл)	33	849,052	33	781,992	108,58	102,79-114,68	13,1	100,00
Параметри (одиниці вимірювання)	Середнє \pm СВ (n = 33)																																														
	Досліджуваний препарат – Т	Препарат порівняння – R																																													
C _{max} (нг/мл)	20,837 \pm 4,780	19,945 \pm 4,566																																													
AUC ₀₋₇₂ (год.*нг/мл)	872,798 \pm 251,102	807,922 \pm 215,704																																													
#T _{max} (год.)	4,50 (2,000 - 9,500)	5,00 (2,500 - 12,000)																																													
Параметри	середнє геометричне найменших квадратів					90% ДІ	Індивідуальний КІ (%)	Потужність N (%)																																							
	N	Досліджуваний препарат, Т	N	Препарат порівняння, R	Співвідношення (Т/R) %																																										
C _{max} (нг/мл)	33	20,481	33	19,422	105,46	99,95-111,26	12,8	100,00																																							
AUC ₀₋₇₂ (год.*нг/мл)	33	849,052	33	781,992	108,58	102,79-114,68	13,1	100,00																																							
21. Результати безпеки	<p>Досліджуваний препарат Соліфенацину сукцинат, таблетки по 10 мг, виробництва компанії Аннора Фарма Прайвіт Лімітед, Індія, переносився аналогічно препарату порівняння ВЕЗИКАР (VESIcare®) (соліфенацину сукцинат), таблетки по 10 мг, виробник Астеллас Фарма США, Інк. у здорових дорослих суб'єктів в умовах натщесерце. Під час проведення клінічного етапу дослідження було зареєстровано вісім (08) небажаних явищ (НЯ). Ступінь тяжкості усіх НЯ був низьким чи середнім. Під час проведення цього дослідження не було жодних серйозних побічних явищ чи летальних випадків.</p>																																														
22. Висновок (заключення)	<p>Досліджуваний препарат (Т) - УРГБАЛД (соліфенацину сукцинат), таблетки по 10 мг, виробництва компанії Аннора Фарма Прайвіт Лімітед, Індія у порівнянні з препаратом (R) - ВЕЗИКАР (VESIcare®) (соліфенацину сукцинат), таблетки по 10 мг, виробник Астеллас Фарма США, Інк., відповідає критеріям біоеквівалентності відносно швидкості та об'єму абсорбції препарату в умовах прийому натщесерце відповідно до критеріїв, визначених у протоколі.</p>																																														

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



Сайлен Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}