

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

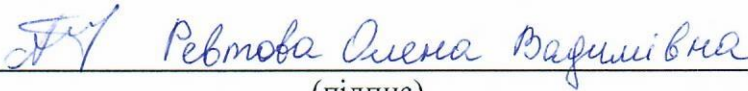
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Дуостад, капсули тверді по 0,5 мг/0,4 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Дутастерид/Тамсулозин капсули тверді (реєстрація генеричного лікарського засобу)
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати <p>Заявник не проводив токсикологічних та фармакологічних досліджень для лікарського засобу Дуостад, капсули тверді. Дуостад, капсули тверді, був розроблений як генеричний лікарський засіб, референтний до оригінального лікарського засобу Duodart® 0,5 мг/0,4 мг капсули, Catalent Germany Schondoff GmbH. SmPC лікарського засобу Duodart® була взята за основу для SmPC лікарського засобу Дуостад, і між ними немає відмінностей у показаннях, дозуванні, протипоказаннях, попередженнях та запобіжних заходах. Усі сили дії генеричного лікарського засобу мають однаковий якісний склад і однакові пропорції діючої речовини та допоміжних речовин.</p>
2. Фармакологія:	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
1) первинна фармакодинаміка	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію

2) вторинна фармакодинаміка	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
3) фармакологія безпеки	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
4) фармакодинамічні взаємодії	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
2) всмоктування	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
3) розподіл	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
4) метаболізм	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
5) виведення	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
7) інші фармакокінетичні дослідження	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
2) токсичність у разі повторних введень	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
3) генотоксичність: in vitro	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію

in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
4) канцерогенність:	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
довгострокові дослідження	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
додаткові дослідження	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
ембріотоксичність	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
пренатальна і постнатальна токсичність	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
6) місцева переносимість	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
7) додаткові дослідження токсичності:	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
антигенність (утворення антитіл)	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію

імунотоксичність	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
дослідження механізмів дії	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
лікарська залежність	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
токсичність метаболітів	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
токсичність домішок	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
інше	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Робиться посилання на SmPC, яка надається в досьє на державну реєстрацію

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
 (П. І. Б.)

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення змін до
реєстраційних матеріалів протягом дії
реєстраційного посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ

про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Дуостад, капсули тверді по 0,5 мг/0,4 мг
2. Заявник	«СТАДА Арцнайміттель АГ», Німеччина (STADA Arzneimittel AG, Germany)
3. Виробник	«ЛАБОРАТОРИОС ЛЕОН ФАРМА, СА», Іспанія (LABORATORIOS LEON FARMA, SA, Spain)
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	реєстрація генеричного лікарського засобу
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Код дослідження: ZNV-P0-421 Назва дослідження: Перехресне порівняльне дослідження біодоступності при разовому прийомі дугастериду/тамсулозину, капсул по 0,5 мг/0,4 мг, здоровими добровольцями чоловічої статі, після прийому натще
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 08.07.2016 по 11.08.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована: 48 фактична: 48

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити та порівняти біодоступність і, отже, оцінити біоеквівалентність двох різних лікарських форм дутастериду/тамсулозину після разового перорального прийому препаратів натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Дизайн дослідження: Одноцентрове, рандомізоване, перехресне дослідження разової дози, з маскуванням даних для співробітників лабораторії, з 2 періодами, введенням досліджуваного лікарського засобу у 2 послідовностях.
12. Основні критерії включення	Пацієнтами були чоловіки віком не менше ніж 18 років. Основними критеріями включення були: <ul style="list-style-type: none"> • некурці або курці в минулому • індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50$ кг/м² та $<30,00$ кг/м² • відсутність клінічно значущих патологічних змін на ЕКГ у 12 відведеннях, зареєстрованої на момент включення в дослідження • здоровий стан за даними медичного анамнезу, повного фізикального обстеження (включно з основними фізіологічними показниками) та лабораторних аналізів (загальна біохімія, гематологія та аналіз сечі)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва: Дутастериду/Тамсулозину НСІ Лікарська форма/шлях введення: Капсула / Пероральний Схема застосування; Разова доза 0,5 мг/0,4 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Назва: Дуодарт® (дутастериду/тамсулозину НСІ) Лікарська форма/шлях введення: Капсула / Пероральний Схема застосування; Разова доза 0,5 мг/0,4 мг
15. Супутня терапія	Застосування препарату, рецептурного чи безрецептурного, передбаченого у критеріях

	невключення до дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Статистичний аналіз дутастериду ґрунтувався на підході оцінки біоеквівалентності з використанням таких стандартів:</p> <p>Відношення геометричних середніх значень, визначених методом найменших квадратів, з відповідним 90% довірчим інтервалом, розрахованим за експонентою різниці між досліджуваним препаратом та препаратом порівняння для логарифмічно перетворених параметрів C_{max} та AUC_{0-72}, повинні бути в межах діапазону біоеквівалентності 80,00–125,00 %.</p> <p>Статистичний аналіз тамсулозину ґрунтувався на підході оцінки біоеквівалентності з використанням таких стандартів:</p> <p>Відношення геометричних середніх значень, визначених методом найменших квадратів, з відповідним 90% довірчим інтервалом, розрахованим за експонентою різниці між досліджуваним препаратом та препаратом порівняння для логарифмічно перетворених параметрів C_{max}, AUC_{0-T} та $AUC_{0-\infty}$, повинні бути в межах діапазону біоеквівалентності 80,00–125,00 %.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали шляхом оцінки побічних явищ (ПЯ), стандартних лабораторних досліджень та основних фізіологічних показників.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз ґрунтувався на параметричній моделі дисперсійного аналізу (ANOVA) фармакокінетичних параметрів; двосторонній 90% довірчий інтервал відношення геометричних середніх значень для параметрів C_{max} та $AUCs$ ґрунтувався на логарифмічно перетворених даних; параметр T_{max} було визначено з використанням непараметричного підходу.
19. Демографічні показники	Середній вік: 39 роки

досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Расова приналежність: європеїдна: 42 пацієнтів, негроїдна: 5 пацієнтів, монголоїдна: 1 пацієнт</p> <p>Стать: 48 пацієнти чоловічої статі</p> <p>Середній ІМТ: 25,46 кг/м²</p> <p>Середній зріст: 175,1 см</p> <p>Середня маса тіла: 78,2 кг</p>
20. Результати ефективності	<p>Для дутастериду відношення геометричних середніх значень, визначених методом найменших квадратів, для досліджуваного препарату та препарату порівняння та відповідний 90% довірчий інтервал для параметрів C_{max} та AUC_{0-72} були в межах прийняттого діапазону 80,00–125,00 %.</p> <p>Для тамсулозину відношення геометричних середніх значень, визначених методом найменших квадратів, для досліджуваного препарату та препарату порівняння та відповідний 90% довірчий інтервал для параметрів C_{max}, AUC_{0-T} та $AUC_{0-\infty}$ були в межах діапазону 80,00–125,00 %.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загалом 48 пацієнтів було рандомізовано у цьому дослідженні, усі з яких отримали досліджуваний препарат (Дутастериду/Тамсулозину НСІ) та препарат порівняння (Дуодарт®).</p> <p>Про серйозні побічні явища (СПЯ) та випадки смерті у жодного з пацієнтів, зарахованих у дослідження, не повідомлялося. Жодного пацієнта дослідником не було достроково виключено з дослідження з міркувань безпеки.</p> <p>Загалом про 15 ПЯ повідомили 10 з 48 (21%) пацієнтів, які брали участь у цьому дослідженні. З цих явищ 4 відбулися після застосування досліджуваного препарату, а 11 — препарату порівняння. Серед 15 ПЯ, про які повідомлялося під час дослідження, 9 (60 %) вважалися пов'язаними з застосуванням препаратів.</p> <p>У цьому дослідженні частота виникнення ПЯ</p>

в пацієнтів була подібною між групами застосування досліджуваного препарату та препарату порівняння (8 % та 15 %, відповідно). Частота виникнення в пацієнтів ПЯ, пов'язаних із застосуванням препарату, також була подібною між групами застосування досліджуваного препарату та препарату порівняння (4 % та 10 %, відповідно). ПЯ у цьому дослідженні були легкого (13/15; 87 %) та середнього (2/15; 13 %) ступеня тяжкості. Випадків ПЯ тяжкого ступеня не спостерігалось.

Про ПЯ у цьому дослідженні повідомлялося з низькою частотою не більше ніж у 1 пацієнта (2 %) на групу лікування. Запаморочення, спричинене проведенням процедур, спостерігалось в 1 пацієнта в кожній групі. Сухість губ, гіперчутливість та зниження кількості нейтрофілів спостерігалися тільки після застосування досліджуваного препарату, водночас ускладнення, спричинені проведенням процедур, поява синця в місці уколу, запаморочення, сонливість, гіперемія очей, астенія, кашель, орофарингеальний біль та ринорея спостерігалися після застосування лише препарату порівняння.

Загалом у пацієнтів спостерігалися результати лабораторних аналізів в межах діапазону нормальних значень в обох групах лікування. У одного пацієнта (332) було виявлено патологічне відхилення від норми кількості нейтрофілів ($1,7 \times 10^9/\text{л}$; діапазон нормальних значень:

$2,1-7,0 \times 10^9/\text{л}$) під час його візиту після дослідження, яке вважалося клінічно значущим за оцінкою дослідника та було зареєстроване як ПЯ легкого ступеня (зниження кількості нейтрофілів), пов'язане з застосуванням препаратів. Останнім лікуванням, яке отримав цей пацієнт, був досліджуваний препарат. Результат цього ПЯ був невідомий на момент завершення дослідження (з пацієнтом було втрачено контакт для подальшого спостереження).

	Крім того, клінічно значущих патологічних відхилень основних фізіологічних показників від норми у пацієнтів цього дослідження зареєстровано не було.
22. Висновок (заключення)	Досліджуваний препарат (Дутастерид/Тамсулозин, капсули по 0,5 мг/0,4 мг, виробник: «Лабораторіос Леон Фарма, С.А.», Іспанія) вважається біоеквівалентним препарату порівняння (Дуодарт®, капсули по 0,5 мг/0,4 мг, виробництва компанії «Каталент Джермані Шорндорф ГмбХ» (Catalent Germany Shorndorf GmbH), Німеччина] після прийому натще.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



А. В. Ревтова Ревтова Олена Вадимівна

(підпис)

(П. І. Б.)

Додаток 30

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

(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ

про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Дуостад, капсули тверді по 0,5 мг/0,4 мг
2. Заявник	«СТАДА Арцнайміттель АГ», Німеччина (STADA Arzneimittel AG, Germany)
3. Виробник	«ЛАБОРАТОРИОС ЛЕОН ФАРМА, СА», Іспанія (LABORATORIOS LEON FARMA, SA, Spain)
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	реєстрація генеричного лікарського засобу
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Код дослідження: ZNV-P2-465 Назва дослідження: Перехресне порівняльне дослідження біодоступності при разовому прийомі дутастериду/тамсулозину, капсул по 0,5 мг/0,4 мг, здоровими добровольцями чоловічої статі, після прийому їжі
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 14.03.2016 по 12.04.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована: 72 фактична: 72
10. Мета та вторинні цілі клінічного	Метою цього дослідження було оцінити та

випробування	порівняти біодоступність і, отже, оцінити біоеквівалентність двох різних лікарських форм дутастериду/тамсулозину при разовому пероральному застосуванні препаратів після прийому їжі.
11. Дизайн клінічного випробування	Дизайн дослідження: Одноцентрове, рандомізоване, перехресне дослідження разової дози, з маскуванням даних для співробітників лабораторії, з 2 періодами, введенням досліджуваного лікарського засобу у 2 послідовностях.
12. Основні критерії включення	Пацієнтами були чоловіки віком не менше ніж 18 років. Основними критеріями включення були: <ul style="list-style-type: none"> • некурці або курці в минулому • індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50$ кг/м² та $< 30,00$ кг/м² • відсутність клінічно значущих патологічних змін на ЕКГ у 12 відведеннях, зареєстрованої на момент включення в дослідження • здоровий стан за даними медичного анамнезу, повного фізикального обстеження (включно з основними фізіологічними показниками) та лабораторних аналізів (загальна біохімія, гематологія та аналіз сечі), включно з негативними результатами досліджень на наявність вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), гепатиту В та гепатиту С, а також негативний результат скринінгу на зловживання алкоголем або на препарати, що спричиняють залежність
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва: Дутастерид/Тамсулозин Лікарська форма/шлях введення: Капсула / Пероральний Схема застосування; Разова доза 0,5 мг/0,4 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Назва: Дуодарт® (дутастерид/тамсулозин) Лікарська форма/шлях введення: Капсула / Пероральний Схема застосування; Разова доза 0,5 мг/0,4 мг

15. Супутня терапія	Підтримувальна терапія будь-яким препаратом, передбаченим у критеріях невключення до дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінити та порівняти біодоступність і, отже, оцінити біоеквівалентність двох різних лікарських форм дутастериду/тамсулозину після разового перорального застосування препаратів після прийому їжі.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали шляхом оцінки побічних явищ (ПЯ), лабораторних досліджень та основних фізіологічних показників.
18. Статистичні методи	<p>Для дутастериду статистичний аналіз ґрунтувався на параметричній моделі дисперсійного аналізу (ANOVA) фармакокінетичних параметрів; двосторонній 90% довірчий інтервал відношення геометричних середніх значень для параметрів C_{max} та AUC_{0-72} ґрунтувався на логарифмічно перетворених даних; параметр T_{max} було визначено з використанням непараметричного підходу.</p> <p>Для тамсулозину статистичний аналіз ґрунтувався на параметричній моделі дисперсійного аналізу (ANOVA) фармакокінетичних параметрів; двосторонній 90% довірчий інтервал відношення геометричних середніх значень для параметрів C_{max}, AUC_{0-T} та $AUC_{0-\infty}$ ґрунтувався на логарифмічно перетворених даних; параметр T_{max} було визначено з використанням непараметричного підходу.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Середній вік: 37 років</p> <p>Расова приналежність: європеїдна: 62 пацієнти, негроїдна: 7 пацієнтів, монголоїдна: 3 пацієнти</p> <p>Стать: 72 пацієнти</p> <p>Середній ІМТ: 25,17 кг/м²</p> <p>Середній зріст: 174,4 см</p> <p>Середня маса тіла: 76,6 кг</p>
20. Результати ефективності	Для дутастериду відношення геометричних середніх значень, визначених методом найменших квадратів, для досліджуваного

	<p>препарату та препарату порівняння та відповідний 90% довірчий інтервал для параметрів C_{max} та AUC_{0-72} були в межах прийняттого діапазону 80,00–125,00 %.</p> <p>Для тамсулозину відношення геометричних середніх значень, визначених методом найменших квадратів, для досліджуваного препарату та препарату порівняння та відповідний 90% довірчий інтервал для параметрів C_{max}, AUC_{0-T} та $AUC_{0-\infty}$ були в межах діапазону 80,00–125,00 %.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загалом у дослідження було включено 72 пацієнти, 68 (94%) з яких отримали досліджуваний препарат (Дутастерид/Тамсулозин), а 70 (97%) — препарат порівняння (Дуодарт®).</p> <p>Про серйозні побічні явища (СПЯ) та випадки смерті у жодного з пацієнтів, зарахованих у дослідження, не повідомлялося. Жодного пацієнта дослідником не було достроково виключено з дослідження з міркувань безпеки.</p> <p>Загалом про 30 ПЯ повідомили 19 з 72 (26%) пацієнтів, які брали участь у цьому дослідженні. З цих явищ 13 відбулися після застосування досліджуваного препарату, а інші 17 — препарату порівняння.</p> <p>ПЯ, про виникнення якого найчастіше повідомлялося у цьому дослідженні, був головний біль, про який повідомляли 4 пацієнти (6 %) після застосування як досліджуваного препарату, так і препарату порівняння.</p> <p>Пацієнти, які отримували досліджуваний препарат, повідомляли про виникнення ПЯ з подібною частотою, що й пацієнти, які отримували препарат порівняння (16 % та 17 %, відповідно). Також частота виникнення ПЯ, пов'язаних із застосуванням препарату, була подібною як для досліджуваного препарату, так і препарату порівняння (13 % та 11 %, відповідно).</p> <p>ПЯ, що виникали під час дослідження, були легкого (20/30; 67 %), середнього (9/30; 30 %) та тяжкого (1/30; 3 %) ступеня. У пацієнта 028 після застосування досліджуваного</p>

	<p>препарату в період 1 розвинувся тяжкий внутрішній отит, який вважався не пов'язаним із застосуванням препарату.</p> <p>Загалом у пацієнтів спостерігалися результати лабораторних аналізів в межах діапазону нормальних значень або без клінічно значущих відхилень від норми в обох групах лікування. Лише у 2 пацієнтів спостерігалися клінічно значущі відхилення результатів лабораторних аналізів. У одного пацієнта спостерігалось підвищення рівня АЛТ та АСТ, яке було зареєстровано як ПЯ легкого ступеня (підвищення активності печінкових ферментів), після застосування досліджуваного препарату. У іншого пацієнта спостерігалось збільшення рівня креатиніну, яке було зареєстровано як ПЯ легкого ступеня (підвищення рівня креатиніну крові), після застосування препарату порівняння. З обома пацієнтами було втрачено контакт для подальшого спостереження; результат явищ був невідомий.</p> <p>Клінічно значущих патологічних відхилень основних фізіологічних показників від норми у пацієнтів цього дослідження зареєстровано не було.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Досліджуваний препарат (Дутастерид/тамсулозин, капсули по 0,5 мг/0,4 мг, виробник: «Лабораторіос Ліконса, С.А.», (Laboratorios Liconsa, S.A.), Іспанія вважається біоеквівалентним препаратом порівняння (Дуодарт®, капсули по 0,5 мг/0,4 мг, Власник реєстраційного посвідчення: «ГлаксоСмітКляйн» (GlaxoSmithKline)) при застосуванні після прийому їжі.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



Олена Валентинівна Ревтова

(підпис / signature)

(П. І. Б. / Full name)

Додаток 30

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

(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ

про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Дуостад, капсули тверді по 0,5 мг/0,4 мг
2. Заявник	«СТАДА Арцнайміттель АГ», Німеччина (STADA Arzneimittel AG, Germany)
3. Виробник	«ЛАБОРАТОРИОС ЛЕОН ФАРМА, СА», Іспанія (LABORATORIOS LEON FARMA, SA, Spain)
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	реєстрація генеричного лікарського засобу
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Код дослідження: ZNV-P7-519 Назва дослідження: Перехресне порівняльне дослідження біодоступності при багаторазовому прийомі дутастериду/тамсулозину, капсул по 0,5 мг/0,4 мг, здоровими добровольцями чоловічої статі / після прийому їжі
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 08.08.2016 по 28.09.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 76 фактична: 72

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити та порівняти біодоступність і, отже, оцінити біоеквівалентність двох різних лікарських форм дутастериду/тамсулозину при багаторазових пероральних дозах після прийому їжі.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дизайн дослідження:</p> <p>Одноцентрове, рандомізоване, перехресне дослідження багаторазових доз, з маскуванням даних для співробітників лабораторії, з 2 періодами, введенням досліджуваного лікарського засобу у 2 послідовностях.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнтами були чоловіки віком не менше ніж 18 років. Основними критеріями включення були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • некурці або курці в минулому • індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50$ кг/м² та $< 30,00$ кг/м² • відсутність клінічно значущих патологічних змін на ЕКГ у 12 відведеннях, зареєстрованої на момент включення в дослідження • здоровий стан за даними медичного анамнезу, повного фізикального обстеження (включно з основними фізіологічними показниками) та лабораторних аналізів (загальна біохімія, гематологія та аналіз сечі), включно з негативними результатами досліджень на наявність вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), гепатиту В та гепатиту С, а також негативний результат скринінгу на зловживання алкоголем або на препарати, що спричиняють залежність.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва: Дутастериду/Тамсулозину НСІ</p> <p>Лікарська форма/шлях введення: Капсула / Пероральний</p> <p>Схема застосування: Багаторазові дози по 0,5 мг/0,4 мг</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва: Дуодарт® (дутастериду/тамсулозину НСІ) Лікарська форма/шлях введення: Капсула / Пероральний</p>

	Схема застосування; Багаторазові дози по 0,5 мг/0,4 мг
15. Супутня терапія	Підтримувальна терапія будь-яким препаратом, передбаченим у критеріях невключення до дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Середня біоеквівалентність.</u> Відношення геометричних середніх значень, визначених методом найменших квадратів, з відповідним 90% довірчим інтервалом, розрахованим за експонентою різниці між досліджуваним препаратом та препаратом порівняння для логарифмічно перетворених параметрів $AUC(0-\tau)$, $C_{max,ss}$ та $C_{t,ss}$, повинні були знаходитися в межах діапазону біоеквівалентності 80,00–125,00 %.</p> <p><u>Середня біоеквівалентність з масштабуванням.</u> У разі досягнення рівноважної концентрації, внутрішньоіндивідуальний коефіцієнт варіацій для співвідношення показників $C_{t,ss}$ препарату порівняння перевищував 30%, і не представляв сильне відхилення від спостережуваних результатів, відношення геометричних середніх значень $C_{t,ss}$ досліджуваного препарату та препарату порівняння було в межах діапазону біоеквівалентності 80,00–125,00 %, критерії середньої БЕ не були виконані, необхідно було використовувати підхід з масштабуванням для оцінки біоеквівалентності. 90% довірчий інтервал, розрахований за експонентою різниці між досліджуваним препаратом та препаратом порівняння для логарифмічно перетворених параметрів $C_{t,ss}$, мав бути розширеним критерієм прийнятності при оцінці середньої біоеквівалентності з масштабуванням.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали шляхом оцінки побічних явищ (ПЯ), стандартних лабораторних досліджень та основних фізіологічних показників.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз ґрунтувався на параметричній моделі дисперсійного аналізу (ANOVA) фармакокінетичних параметрів; двосторонній 90% довірчий інтервал

	<p>відношення геометричних середніх значень для параметрів AUC(0-τ), C_{max,ss} та C_{τ,ss} ґрунтувався на логарифмічно перетворених даних; параметр T_{max} було визначено з використанням непараметричного підходу.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середній вік: 33 роки</p> <p>Расова приналежність: європеїдна: 38 пацієнтів, негроїдна: 20 пацієнтів, монголоїдна: 5 пацієнтів, Американські індіанці або представники корінного населення Аляски: 4 пацієнти, Корінні жителі Гавайських або інших тихоокеанських островів: 2 пацієнти, інші: 3 пацієнти</p> <p>Стать: 72 пацієнти чоловічої статі</p> <p>Середній ІМТ: 25,34 % кг/м²</p> <p>Середній зріст: 176,6 см</p> <p>Середня маса тіла: 79,3 кг</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Відношення геометричних середніх значень, визначених методом найменших квадратів, для досліджуваного препарату та препарату порівняння та відповідний 90% довірчий інтервал для параметрів AUC(0-τ), C_{max,ss} та C_{τ,ss} були в межах прийнятного діапазону середньої біоеквівалентності 80,00–125,00 %. Оскільки біоеквівалентність була досягнута за параметром C_{τ,ss}, застосування повторного підходу для параметра C_{τ,ss} не потребувалося.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загалом у дослідження було включено 72 пацієнти, 69 (96 %) з яких отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату (Дутастериду/Тамсулозину НСІ), а 68 (94 %) — принаймні одну дозу препарату порівняння (Дуодарт®).</p> <p>Про серйозні побічні явища (СПЯ) та випадки смерті у жодного з пацієнтів, зарахованих у дослідження, не повідомлялося. Два пацієнти (3 %) були достроково виключені з дослідження з міркувань безпеки (одного було виключено через застосування неправильного досліджуваного препарату, а іншого — через</p>

	<p>поріз середнього ступеня, який вважався не пов'язаним із досліджуваним препаратом).</p> <p>Загалом про 32 ПЯ повідомили 18 з 72 (25 %) пацієнтів, які брали участь у цьому дослідженні. З цих явищ 16 відбулися після застосування досліджуваного препарату, а інші 16 — препарату порівняння.</p> <p>До ПЯ, які найчастіше виникали у цьому дослідженні, належали головний біль, про який повідомляли 4 пацієнти (6 %) після застосування досліджуваного препарату та 2 пацієнти (3 %) після застосування препарату порівняння; та запаморочення, про яке повідомляли 2 пацієнти (3 %) після застосування досліджуваного препарату та 1 пацієнт (3 %) після застосування препарату порівняння. Інші ПЯ спостерігалися не більше ніж у 1 пацієнта в кожній групі лікування (1 % у групі застосування досліджуваного препарату та 2 % у групі застосування препарату порівняння).</p> <p>Частота виникнення ПЯ була подібною для пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат та препарат порівняння (15 % та 13 %, відповідно). Також частота виникнення ПЯ, пов'язаних із застосуванням препарату, була подібною як для досліджуваного препарату, так і препарату порівняння (6 % та 7 %).</p> <p>Усі патологічні відхилення результатів клінічних лабораторних аналізів були мінімально вищими або нижчими від меж діапазону нормальних значень і жодне з відхилень не вважалося клінічно значущим за оцінкою дослідника. Крім того, клінічно значущих патологічних відхилень основних фізіологічних показників від норми у пацієнтів цього дослідження зареєстровано не було.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Досліджуваний препарат (Дутастериду/Тамсулозину HCl, капсули по 0,5 мг/0,4 мг, виробництва компанії «Лабораторіос Леон Фарма, С.А.», Іспанія) вважається біоеквівалентним препарату порівняння [Дуодарт® (дутастериду/тамсулозину HCl), капсули по</p>

	0,5 мг/0,4 мг, виробництва компанії «Каталент Джермані Шорндорф ГмбХ» (Catalent Germany Shorndorf GmbH), Німеччина] у рівноважній концентрації при застосуванні після прийому їжі.
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



Олена Валеріївна Ревтова

(підпис / signature)

(П. І. Б. / Full name)