

**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**

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):</b>	<b>УРОКА (УРОКА), дугластерид, капсули м'які по 0,5 мг</b>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	Ні (Ця заява стосується «генеричного» лікарського засобу згідно зі статтею 10 (1) Директиви 2001/83/ЄС зі змінами. Таким чином, доклінічні дослідження не проводилися.
<b>2. Фармакологія:</b>	



1) первинна фармакодинаміка	<p>Дуастерид є конкурентним та специфічним інгібітором ізоферментів 5α-редуктази типу 1 та типу 2, з якими він утворює стійкий ферментний комплекс. Дисоціація від цього комплексу оцінювалася в умовах <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> і є надзвичайно повільною. Дуастерид не зв'язується з андрогенними рецепторами людини.</p> <p>Сяньян Се (Xianguang Xie) та співавт. (2014) оцінили <i>in vitro/in vivo</i> характеристики біодеградуючих мікросфер з дуастеридом, призначених для тривалого вивільнення дуастериду протягом чотирьох тижнів. Згідно результатів дослідження спостерігався тривалий профіль вивільнення препарату в умовах <i>in vitro</i>, причому повне вивільнення інкапсульованого препарату відбувалося протягом 28 днів. Дослідження фармакокінетики свідчать про динаміку зміни концентрації мікросфер з дуастеридом у плазмі крові після підкірної введення шуром. Вивільнення препарату в умовах <i>in vivo</i> у шурів добре корелювало з фармакокінетичним профілем в умовах <i>in vivo</i>. Фармакодинаміка, оцінена шляхом визначення інгібування ДГТ3 на моделях шурів, також показала тривалу фармакологічну відповідь. Ці результати свідчать про можливе використання біодеградуючих мікросфер з дуастеридом для управління ДГТ3 протягом тривалих періодів.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	Дані відсутні
3) фармакологія безпеки	В ході сучасних досліджень загальної токсичності, генотоксичності та канцерогенності не було виявлено особливого ризику для людини.
4) фармакодинамічні взаємодії	Дані відсутні
<b>3. Фармакокінетика:</b>	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідності	Дані відсутні
2) всмоктування	<p>Дуастерид швидко всмоктується, пікові концентрації спостерігаються через 1-3 години, прийом їжі не впливає на всмоктування. Абсолютна біодоступність становить приблизно 60% після 2-годинної внутрішньовенної інфузії.</p> <p>Мі-Хон Мін (Mi-Hong Min) та співавт. (2018) зробили оцінку фармакокінетики дуастериду після перорального прийому різноманітних комплексів Ду уSD-PS у порівнянні з фармакокінетикою референтного препарату (Аводарт® (Avodart®), ГлаксоСмітКляйн (GlaxoSmithKline)) у шурів. Концентрацію дуастериду у зразках плазми проаналізували за допомогою РХ-МС/МС. Фармакокінетичні параметри (T<sub>max</sub>, C<sub>max</sub> та AUC 0-24 год.) дуастериду проаналізували за допомогою WinNonlin®. Більше того, фармакокінетичні параметри, включаючи значення C<sub>max</sub></p>



	та АУС після перорального застосування у собак бігль, не суттєво відрізнялись від параметрів референтного препарату, відносна біодоступність становила 92,4%. Ці результати свідчать про доцільність розробки таблетованого препарату дутастериду з використанням комплексу циклодекстрину на додаток до солнобілізуючого полімеру та поверхнево-активної речовини. <sup>1</sup>
3) розподіл	Дутастерид має великий об'єм розподілу (300-500 л) і високу зв'язуваність з білками плазми крові (>99,5%). Період напіввиведення дутастериду становить від 3 до 5 тижнів.
4) метаболізм	Дутастерид інтенсивно метаболізується в організмі дини. Дослідження свідчать про те, що ізоферментлїои СУР3А4 беруть участь у метаболізмі дутастериду. <i>In vitro</i> дутастерид метаболізується ферментами СУР3А4 питохрому Р450 людини до двох моногідроксильних метаболітів, але дутастерид не метаболізується СУР1А2, СУР2А6, СУР2Е1, СУР2С8, СУР2С9, СУР2В6, СУР2С9 або СУР2С9-ізоферментами. За даними спектротричного аналізу в сироватці крові людини виявляється незмінений дутастерид, 3 головних метаболіти (4'-гідроксидутастерид, 1,2-дигідродутастерид і 6-гідрокси-дутастерид) і 2 малих метаболіти (6,4'-дигідроксидутастерид і 15-гідроксидутастерид). П'ять сироваткових метаболітів дутастериду в сироватці крові були виявлені в сироватці щурів, однак стереохімія гідроксильних добавок у 6 та 15 положеннях у метаболітах людини та щурів невідома. <sup>11</sup>
5) виведення	Дутастерид та його метаболіти виводяться переважно з калом. У сечі було виявлено лише незначні кількості незміненого дутастериду (<1%).
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дані про неклінічні взаємодії лікарських засобів відсутні.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дані відсутні
<b>4. Токсикологія:</b>	
1) токсичність у разі одноразового введення	У ході досліджень гострої пероральної токсичності максимальна нетлетальна доза (МНЛД) становила >2000 мг/кг у мишей та >1500 мг/кг у щурів, що в 200000 та 150000 разів відповідно вище за запропоновану терапевтичну дозу 0,01 мг/кг (0,5 мг/добу для людини вагою 50 кг). Інтраперитонеальне введення призвело до гострого полісерозиту через подразнюючі властивості розчинника (ПЕГ 400 з. Твін 80 по 0,1% мас./об), це посилювалось наявністю дутастериду через фізичні властивості сполуки. Отже, інтраперитонеальну МНЛД не було виявлено у жодного з видів. Пероральне та інтраперитонеальне введення дутастериду мишам та щурам у великій кількості не виявило жодних доказів односторонньої токсичності для органів-мішеней. Зменшення розмірів передміхурової залози та насінних бульбашок із супутніми мікроскопічними змінами



2) токсичність у разі повторних введення	<p>відзначалося переважно у самоць, які отримували лікування, і узгоджується із зменшенням рівня дигідротестостерону (ДГТ) завдяки фармакологічній активності дугастериду як інгібітора 5-альфа-редуктази (5AR).</p>
<p>Дослідження токсичності у разі повторного введення пероральної дози проводили у щурів протягом 5 та 26 тижнів (до 500 мг/кг/добу у самоць та 100 або 30 мг/кг/добу відповідно у самок) та у собак протягом 26 та 53 тижнів (до 50 або 10 мг/кг/добу відповідно у самоць та самок). Основні спостереження полягали у змінах в чоловічих та жіночих репродуктивних органах обох видів та в змінах у цитовидній залозі та інших ендокринних органах у собак. Ці ефекти виявляються сумісними з фізіологічними змінами в стероїдогенних тканинах та змінами в системі статеві залози-гіпофіз-гіпоталамус, що є типовим для інгібування 5AR з подальшим зниженням рівня ДГТ.</p> <p>Зміни, пов'язані з лікуванням, виявлені в репродуктивних органах самоць, включали зменшення розміру та пов'язані з цим гістопатологічні зміни передміхурової залози щурів та собак, атрофію епітелію та зменшення секретії насінних бульбашок у щурів, зменшення маси яєчка у щурів та гістопатологічні зміни, що відповідають атрофії у придатка яєчка у собак. Вплив на сім'яник обмежувався збільшенням маси сім'яника у щурів після введення доз протягом 5 тижнів. Істотних змін у сперматогенезі у щурів чи собак не спостерігалось. Зміни, пов'язані з лікуванням, виявлені в жіночих репродуктивних органах, включали зменшення ваги яєчників та матки/пийки матки, збільшення частоти дієструсу або збільшення випадків кіст яєчників (фолікулярних) у щурів, а також мікроскопічні зміни в матці та зрушення циклу еструса в лютеїнову фазу у собак. У собак спостерігалася зміни в цитовидній залозі, що полягали в оборотному збільшенні маси цитовидної залози з кореляційними мікроскопічними змінами зниженого вмісту колоїдів та гіперплазії С-клітин у ході 26-тижневого дослідження та вакуолізованих фолікулярних клітинах — у ході 53-тижневого дослідження. Інші оборотні зміни в ендокринних органах полягали у незначному збільшенні хромофобів передньої частини гіпофіза та гіпертрофії, вакуоляції цитоплазми та збільшенні ліпофусциноподібного пігменту в корі надниркових залоз.</p> <p>Клінічні ознаки, що свідчать про неспецифічну, оборотну централізовану опосередковану токсичність, спостерігались у деяких тварин після повторного введення. Це не було пов'язано з гістопатологічними змінами і відбувалося при 425-кратній клінічній концентрації у щурів та при 315-кратній клінічній концентрації — у собак, концентрація концентрації в сироватці крові в рівноважному стані (40 нг/мл).</p> <p>Через очікувані ефекти, пов'язані з дугастеридом, внаслідок інгібування 5AR, не вдалося встановити рівень впливу, при якому не спостерігається побічний ефект (NOAEL) у ході</p>	

	<p>досліджень з повторними введенням. Проте, під час 26-тижневих досліджень у щурів та 53-тижневих досліджень у собак не було виявлено інших токсикологічно значущих ефектів у самок щурів при не більш ніж 84-кратній клінічній концентрації в 40 мг/мл, у самок щурів – при не більш ніж 17-кратній клінічній концентрації, у собак-самок – при не більш ніж 203-кратній клінічній концентрації або у собак-самців – при не більш ніж 117-кратній клінічній концентрації.</p>
<p>3) генотоксичність: <i>in vitro</i></p>	<p>Дутастерид та 4'-гідроксиметаболіт дутастериду не проявили мутагенної активності в тесті Еймса при концентраціях до 5000 мкг/чашку Петрі за наявності або відсутності метаболічної активності S9. Подібним чином, 1,2-дигідрометаболіт дутастериду не продемонстрував мутагенної активності в тесті Еймса в міні-лунці при концентраціях до 800 мкг/лунку за наявності або відсутності метаболічної активності S9.</p> <p>Дутастерид не демонстрував жодних доказів кластогенної активності <i>in vitro</i> у клітинах яєчників китайського хом'ячка в концентраціях до 1150 мкг/мл або <i>in vivo</i> при мікроядерних пробах у щурів при дозі до 1500 мкг/добу протягом 6 днів.</p>
<p><i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>Дані відсутні</p>
<p>4) канцерогенність: довгострокові дослідження</p>	<p>Дворічне дослідження канцерогенності проводили у мишей B6C3F1 при дозах 3, 35, 250 та 500 мкг/кг/добу у самок та –3, 35 та 250 мкг/кг/добу у самок; відзначалася підвищена частота виникнення доброякісних гепатоцелюлярних аденом при дозі 250 мкг/кг/добу (290-кратна МРДЛ, що становить 0,5 мг добової дози) лише у самок мишей. Два з трьох основних метаболітів людини були виявлені у мишей. Вплив цих метаболітів на мишей або менший, ніж у людей, або невідомий.</p> <p>У ході дворічного дослідження канцерогенності у щурів Nan Wistar при дозах 1,5, 7,5 та 53 мкг/кг/добу у самок та – 0,8, 6,3 та 15 мкг/кг/добу у самок спостерігалося збільшення аденоми з лейдиговських клітин в яєчках при 135-кратній МРДЛ (53 мкг/кг/добу і більше). Підвищена частота гіперплазії клітин Лейдига була наявна при 52-кратній МРДЛ (دوزи для самок щурів по 7,5 мкг/кг/добу і більше). Позитивна кореляція між проліферативними змінами в клітинах Лейдига та збільшенням рівня циркулюючого лютенізуючого гормону була продемонстрована при застосуванні інгібіторів 5-альфа-редуктази та узагальнюється з впливом на систему статеві залози-гіпофіз-гіпоталамус після інгібування 5-альфа-редуктази. При застосуванні канцерогенних доз рівень лютенізуючого гормону у щурів підвищувався на 167%. У ході цього дослідження основні метаболіти людини випробовували на канцерогенність при клінічній концентрації приблизно до 1-3 разів більше від очікуваної.</p>

короткострокові або дослідження середньої тривалості	Дані відсутні
додаткові дослідження	Дані відсутні
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ембріональний розвиток і ранній	<p>При дослідженні фертильності у самців щурів, яким перорально вводили дутастерид (0,05–500 мг/кг/добу) протягом 31 тижня, спостерігалось оборотне залежне від дози та часу зниження фертильності, зменшення маси насінних бульбашок, простати та епідидимідів та мікроскопічні зміни у цих чоловічих репродуктивних органах. Впливи відповіданоть фармакологічній активності дутастериду. Впливів у сім'янику не зафіксовано, і впливу на концентрацію та рухливість сперми лікування не викликало. Зниження фертильності через дутастерид, ймовірно, буде пов'язане зі збоєм утворення копулятивної прооки в рузультаті зменшення маси насінних бульбашок та простати. Оскільки такий механізм вважається нерелевантним для видів, які не утворюють копулятивних пробок, ця зміна не є клінічною проблемою. Крім того, зниження фертильності у щурів не пов'язане із впливом на сперматогенез.</p> <p>У ході дослідження фертильності при пероральному застосуванні у самок щурів вміст NOAEL для покоління F0 становив 0,05 мг/кг/добу. Маса тіла плода була зменшена при всіх дозах дутастериду (0,05-30 мг/кг/добу), а фемінізація плодів самців спостерігалася при дозі <math>\geq 2,5</math> мг/кг/добу. У ході дослідження ембріо-фетального розвитку у щурів при пероральному застосуванні, NOAEL для покоління F0 становив 0,05 мг/кг/добу. Маса тіла плода була зменшена при дозі <math>\geq 2,5</math> мг/кг/добу, а фемінізація плодів самців та цупенят F1-самців відбувалася при всіх дозах дутастериду ( від 0,05 до 30 мг/кг/добу). Збільшення частоти скелетних змін, які вважаються оборотними затримками окостеніння, пов'язаними зі зниженням маси тіла, було відзначено при дозі 12,5 та 30 мг/кг/добу. У ході дослідження ембріо-фетального розвитку у кролів при пероральному застосуванні, NOAEL для покоління F0 становив 200 мг/кг/добу.</p> <p>Дутастерид спричиняв фемінізацію плодів самців при всіх дозах (від 30 до 200 мг/кг/добу). Злиття вищевих кісток відзначалося у меншості плодів при всіх дозах, але невідомо, чи це було однозначно пов'язано з лікуванням. При подальшому дослідженні у кроликів пероральне застосування доз в межах від 0,05 до 30 мг/кг/добу також призвело до фемінізації плодів самців при всіх дозах. Фемінізація плодів самців є очкуваним ефектом фармакологічної активності дутастериду, який інгібує перетворення тестостерону в ДГТ, будучи інгібітором 5<math>\alpha</math>AR.</p> <p>У ході дослідження фертильності у самців щурів було виявлено низький рівень дутастериду в сироватці нелікованих самок щурів, спарених із самцями, а у людей – дутастерид у спермі при</p>



Максимальній концентрації 14,0 нг/мл після повторного перорального прийому протягом 12 місяців. Для визначення впливу дутастериду на ембріо-фетальний розвиток плодів самців було проведено дослідження ембріо-фетального розвитку у мавп резус при внутрішньовивному введенні. Внутрішньовивне введення дутастериду у дозах до 2010 нг/тварину/добу під час ембріо-фетального розвитку не призвело до несприятливої токсичності для вагітної самки, токсичності для плода або фемінізації самців нащадків. Висока доза становить щонайменше 186-кратну від потенційної максимальної добової дози на 5 мл сперми чоловіка, який отримував дутастерид у дозі 0,5 мг/добу (за умови 100% абсорбції), для жінки вагою 50 кг. Дутастерид має високу зв'язуваність з білками в спермі людини (>96%), та потенційно зменшує кількість дутастериду, доступного для вагітальної абсорбції.

У ході дослідження ембріо-фетального розвитку у мавп резус (12 у групі) при внутрішньовивному застосуванні, введення дутастериду в дозах по 400, 780, 1325 або 2010 нг/добу з 20 по 100 день вагітності не мало негативного впливу на розвиток зовнішніх статевих органів у самців. Зниження маси надниркових залоз у плода, зменшення маси передміхурової залози та збільшення маси плодових яєчників та яєчок спостерігали у мавп, які отримували найвищі дози. Виходячи з найвищої виміряної концентрації дутастериду в спермі у чоловіків, які отримували лікування (14 нг/мл), ці дози в 0,8-1,6 разів більші, згідно рівню вихідного препарату в крові (в 32-186 разів більші згідно дозуванню нг/кг добової дози) при потенційному максимальному щоденному впливу 5 мл сперми чоловіка, який лікувався дутастеридом, на жінку вагою 50 кг, припускаючи 100% абсорбції. Дутастерид має високу зв'язуваність з білками в спермі людини (>96%), та потенційно зменшує кількість дутастериду, доступного для вагітальної абсорбції.

У ході дослідження ембріо-фетального розвитку у самок шурів пероральне введення дутастериду в дозах 0,05, 2,5, 12,5 та 30 мг/кг/добу призвело до фемінізації самців (зменшення аногенітальної відстані) та самців нащадків (розвиток сосків, гіпоспадія та роздуті препуціальні залози) при всіх дозах (від 0,07- до 111-кратної очікуваної клінічної концентрації для самців). Збільшення кількості мертвонароджених шурят спостерігалося при застосуванні 30 мг/кг/добу, а зниження маси тіла плода спостерігалося при дозах  $\geq 2,5$  мг/кг/добу (від 15- до 111-кратної очікуваної клінічної концентрації). Збільшення частоти скелетних змін, які вважаються затримками окостеніння, пов'язаними зі зниженням маси тіла, спостерігалося при дозах 12,5 та 30 мг/кг/добу (від 56- до 111-кратної очікуваної клінічної концентрації).

У ході ембріо-фетального дослідження у кролів застосовували дози по 30, 100 та 200 мг/кг (від 28- до 93-кратної очікуваної клінічної концентрації у чоловіків) перорально з 7 по 29 день



	<p>вагітності, щоб охопити пізній період розвитку зовнішніх геніталій. Гістологічна оцінка генітального сосочка плодів виявила фемінізацію плода самці при всіх дозах. У ході другого ембріо-фетального дослідження у кролів при дозах по 0,05, 0,4, 3,0 та 30 мг/кг/добу (від 0,3- до 53-кратної очікуваної клінічної концентрації) також отримано докази фемінізації статевих органів у плодів самців при всіх дозах. Невідомо, чи кролі або мавпи реуз виробляють якийсь із основних метаболітів людини. <sup>iii</sup></p>
ембріотоксичність	Дані відсутні
пренатальна і постнатальна токсичність	<p>В ході досліджень у щурів у пре- та постнатальний періоди при пероральному застосуванні, NOAEL для покоління F0 становив 0,05 мг/кг/добу. Більш ранній початок вагітальної прохідності відзначався у самок F1 при застосуванні доз по 2,5, 12,5 та 30 мг/кг/добу. Фемінізація (зменшення анотенітальної відстані) відзначалася при всіх дозах (від 0,05 до 30 мг/кг/добу) у самців F1. При дозі <math>\geq 2,5</math> мг/кг/добу у самців F1 спостерігалася підвищена частота гіпоспадії, що призвело до зниження фертильності та посилення запалення сечостатевої шляхів та простатиту. Вага передміхурової залози та насінних бульбашок була зменшена при дозі <math>\geq 2,5</math> мг/кг/добу у самців F1. Ці зміни є очікуваними ефектами фармакологічної активності дутастериду. <sup>iv</sup></p>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дані відсутні
6) Місцева переносимість	Дані відсутні
7) додаткові дослідження токсичності:	Дані відсутні
антигенність (утворення антитіл)	Дані відсутні
імунотоксичність	Дані відсутні
дослідження механізмів дії	Дані відсутні
лікарська залежність	Дані відсутні
токсичність метаболітів	Дані відсутні
токсичність домішок	Дані відсутні
інше	Дані відсутні
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Дигідротестостерон (ДГТ) необхідний для нормального росту та функціонування, але, схоже, має великий вплив на розвиток доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДПГЗ) та на ініціювання та підтримку лікування раку передміхурової залози; Синтез ДГТ каталізується</p>



	<p>внутрішньокилітинно ферментами 5-альфа-редуктази типу 1 та 2. Доклінічні дані з безпеки. Сучасні дослідження загальної токсичності та канцерогенності не виявили особливого ризику для людини. Дослідження репродуктивної токсичності у самців щурів виявили зменшення маси передміхурової залози та насінних бульбашок, зниження секреції з допоміжних статевих залоз та зниження показників фертильності (спричинене фармакологічним ефектом дутастериду). Клінічна значимість цих висновків невідома.</p> <p>Дані токсикологічних досліджень, проведених з дутастеридом, не виявили жодних підстав для серйозного занепокоєння безпекою щодо використання дутастериду, 0,5 мг, м'які желатинові капсули при застосуванні у запропонованій рекомендованій дозі та при запропонованих показаннях у лікуванні симптоматичної доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДПГЗ) у чоловіків зі збільшеною простатою.</p>
--	--

<sup>i</sup> *Mi-Hong Min et al.* Formulation of a film-coated dutasteride tablet bioequivalent to a soft gelatin capsule (Avodart®): Effect of  $\gamma$ -cyclodextrin and solubilizers

<sup>ii</sup> Sandoz Canada Inc. Product Monograph . Pt Sandoz Dutasteride A(Dutasteride,



Capsules of 0.5 mg), Control Number: 166133, Date of Revision: November 17, 2014

<sup>iii</sup> AVODART®(dutasteride)Soft Gelatin Capsules. Prescribing information GlaxoSmithKline.2008

<sup>iv</sup> GlaxoSmithKline Inc. Product Monograph . PtAVODART® dutasteride (Dutasteride,

Capsules of 0.5 mg), Control Number: 166232, Date of Revision: September 12, 2013

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

(підпис)   
(П. І. Б.) 



**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	УРОКА
2. Заявник	Мега Лайфсайенсіз Паблік Компані Лімітед/ Mega Lifesciences Public Company Limited
3. Виробник	Мега Лайфсайенсіз Паблік Компані Лімітед/ Mega Lifesciences Public Company Limited
4. Проведені дослідження:	так чи ні якщо ні, то обґрунтувати  Так, дослідження з біоеквівалентності (Ця заява стосується «генеричного» лікарського засобу згідно зі статтею 10 (1) Директиви 2001/83/ЄС зі змінами. Таким чином, інші клінічні дослідження не проводилися.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, однодозове, двостороннього перехресного дизайну з двома періодами, двома методами лікування та двопослідовністю дослідження біоеквівалентності м'яких желатинових капсул Дутастериду 0,5 мг в порівнянні з Avodart™ 0.5 (оригінальні м'які желатинові капсули Дутастериду 0.5 мг) на здорових тайських добровольцях в умовах голодування. DUT-013-15 08.09.2015
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження з біоеквівалентності Досліджуваного лікарського засобу з Препаратом порівняння
7. Період проведення клінічного випробування	screening date 20.05.2015 и 03.06.2015 Період 1 - 11-15.06.2015 Період 2 - 09-13.07.2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Тайланд
9. Кількість досліджуваних	24 добровольців чоловіків з Тайланду
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета полягала в тому, щоб порівняти швидкість і ступінь поглинання генеричного препарату з оригінальним препаратом при введенні в однаковій маркованій дозі. Другою метою було оцінити безпеку як досліджуваного, так і еталонного складу.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження з біоеквівалентності рандомізованого, відкритого, однодозового,

	двостороннього перехресного дизайну з двома періодами, по два прийоми та дві послідовності м'яких желатинових капсул Dutasteride 0,5 мг порівняно з Avodart™ 0,5 мг (Original Dutasteride 0,5 mg) у здорових тайських добровольців натщесерце.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Бажання надати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.</li> <li>2) Здорові тайландські добровольці - чоловіки віком від 18 до 55 років.</li> <li>3) Індекс маси тіла (ІМТ) коливається від 18 до 25 кг /м2.</li> <li>4) Всебічний характер і мета дослідження та відповідність вимогам всього протоколу, і дозвіл дослідникам відібрати 7 мл крові для моніторингу безпеки суб'єктів після завершення дослідження.</li> <li>5) Відсутність суттєвих захворювань або клінічно суттєвих аномалій лабораторних показників на лабораторних оцінках, з історії хвороби або фізичного огляд під час скринінгу. Деякі з лабораторних показників напр. Загальний аналіз крові та ін., що виходить за межі норми будуть ретельно розглянутим лікарем.</li> </ol>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	М'які желатинові капсули Дутастериду 0,5 мг для перорального застосування Dutasteride
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Avodart™, м'які желатинові капсули для перорального застосування, Дутастерід 0.5 мг Dutasteride
15. Супутня терапія	<p>Головний дослідник вирішує, чи призначати супутню терапію суб'єкту у випадку - суб'єкт вимагає супутніх не вивчених препаратів під час дослідження або періоду вимивання. Рішення буде базуватися на наступному:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Якщо існує ймовірність взаємодії фармакокінетично з іншими не дослідженими ліками, що даються в ході дослідження.</li> <li>- Залежно від часу та тривалості дії лікарських засобів.</li> </ul>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>90% CI for Середнє геометричне співвідношення тест/референс для дутастериду  <math>C_{max}</math> 96.25% (89.45 – 103.57%)  <math>AUC_{0-72}</math> 94.80% (88.99 – 101.00%)</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Це дослідження було проведено згідно з рекомендаціями ICH-GCP настанови для клінічних досліджень. До початку дослідження всі випробовувані мали гарне самопочуття. Права, безпека та добробут суб'єктів дослідження розглядалися як найважливіші

	<p>питання.</p> <p>Усі суб'єкти будуть контролюватися під наглядом медичного персоналу з моменту введення дозувального препарату до досліджуваного дня 28-ї доби після останньої збірки зразків біологічних матеріалів дослідження. Вони контролюються протягом усього дослідження та відстежуються у формі побічних реакцій.</p> <p>Оцінки безпеки проводились під час введення препарату, а також під час та несприятливого результату дослідження шляхом проведення клінічного обстеження, запису за життєвими показниками та моніторингу побічних ефектів.</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз був виконаний програмою Phoenix WinNonLin, версія 6.3, використовуючи дисперсійний аналіз (ANOVA) логарифмічно трансформованих кінетичних параметрів AUC і C<sub>max</sub> і застосування 90% довірчих інтервалів. Діапазон прийнятності для біоеквівалентності був встановлений на рівні 80% - 125% для цих параметрів на дутастерид. Цей дисперсійний аналіз враховує фактори: послідовність, предмет (послідовність), період і формулювання.</p> <p>Мультиплікативну модель використовували для дизайну двоперіодного кросовера. Було обчислено статистичний аналіз для T<sub>max</sub>, точкова оцінка Ходжеса-Лемана, яка була медіаною для всіх попарних відмінностей у лікуванні (середнє значення Уолша) та 90% довірчого діапазону на основі процедури Wilcoxon-Mann-Whitney (непараметрична) для встановлення біоеквівалентності, коли фармакокінетичні дані відповідали параметричному методу.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Тайська нація, чоловіки  Demographic Data (N=20):  Вік: 32.25 ± 7.22  Зріст 169.30 ± 4.91 cm.  Вага: 63.42 ± 7.36 kg.  ВМІ: 22.11 ± 2.22 kg/m<sup>2</sup>.</p>
20. Результати ефективності	<p>Результат дослідження відповідає критеріям прийнятності для біоеквівалентності двох досліджуваних продуктів. 90% довірчі інтервали (ДІ) співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів досліджуваного та еталонного продуктів дутастериду для C<sub>max</sub> та AUC<sub>0-72</sub> становили 89,45 - 103,57% та 88,99 - 101,00% з точковою оцінкою 96,25% та 94,80%</p>

	Відповідно.
21. Результати безпеки	Досліджуваний та референтний лікарський засоби продемонстрували однакову переносимість. В ході дослідження не було зафіксовано жодної серйозної побічної реакції. Несерйозні побічні реакції були розцінені як стандартні реакції на досліджувані ЛЗ.
22. Висновок (заключення)	Випробуваний продукт м'яких желатинових капсул Дугастерид 0,5 мг виробництва Mega Lifesciences Public Company Limited. є біоеквівалентним щодо еталонного продукту М'які желатинові капсули дугастериду 0,5 мг виробництва Catalent France Beinheim SA та імпортовані компанією GlaxoSmithKline (Таїланд) Co., Ltd.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)



Директор Представництва  
«Мегалайфсайенсіз Паблік Компані Лімітед»  
Ядав Мохан Рамчандра