

## 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): | СПІРОСТАД<br>Тіотропію бромід моногідрат, порошок для інгаляцій, капсули тверді, по 18 мкг                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація       | Тіотропію бромід моногідрат, порошок для інгаляцій, капсули тверді, по 18 мкг<br>(реєстрація генеричного лікарського засобу)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 2) проведені дослідження                                                       | <input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні<br>Заявник не проводив фармакологічних та токсикологічних досліджень для препарату СПІРОСТАД, порошок для інгаляцій, капсули тверді, по 18 мкг.<br>СПІРОСТАД був розроблений як гібридний лікарський засіб, референтний до оригінального препарату Спірива <sup>®</sup> , порошок для інгаляцій, капсули тверді, по 18 мкг.<br>SmPC препарату Спірива <sup>®</sup> була взята за основу для SmPC препарату СПІРОСТАД, і між ними немає відмінностей у показаннях, протипоказаннях, попередженнях та запобіжних заходах. |
| 2. Фармакологія:                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 1) первинна фармакодинаміка                                                    | Власних досліджень не проводилось.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 2) вторинна фармакодинаміка                                                    | Власних досліджень не проводилось.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 3) фармакологія безпеки                                                        | Власних досліджень не проводилось.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 4) фармакодинамічні взаємодії                                                  | Власних досліджень не проводилось.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 3. Фармакокінетика:                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації                              | Власних досліджень не проводилось.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 2) всмоктування                                                                | Власних досліджень не проводилось.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 3) розподіл                                                                    | Власних досліджень не проводилось.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 4) метаболізм                                                                  | Власних досліджень не проводилось.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 5) виведення                                                                   | Власних досліджень не проводилось.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)                                     | Власних досліджень не проводилось.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 7) інші фармакокінетичні дослідження                                           | Власних досліджень не проводилось.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 4. Токсикологія:                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 1) токсичність у разі одноразового введення                                    | Власних досліджень не проводилось.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                                                                                                               |                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 2) токсичність у разі повторних введень                                                                       | Власних досліджень не проводилось. |
| 3) генотоксичність:<br>in vitro                                                                               | Власних досліджень не проводилось. |
| in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)                                                        | Власних досліджень не проводилось. |
| 4) канцерогенність:                                                                                           |                                    |
| довгострокові дослідження                                                                                     | Власних досліджень не проводилось. |
| короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості                                              | Власних досліджень не проводилось. |
| додаткові дослідження                                                                                         | Власних досліджень не проводилось. |
| 5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:                                        |                                    |
| вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток                                                         | Власних досліджень не проводилось. |
| ембріотоксичність                                                                                             | Власних досліджень не проводилось. |
| пренатальна і постнатальна токсичність                                                                        | Власних досліджень не проводилось. |
| дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія | Власних досліджень не проводилось. |
| 6) місцева переносимість                                                                                      | Власних досліджень не проводилось. |
| 7) додаткові дослідження токсичності:                                                                         |                                    |
| антигенність (утворення антитіл)                                                                              | Власних досліджень не проводилось. |
| імунотоксичність                                                                                              | Власних досліджень не проводилось. |
| дослідження механізмів дії                                                                                    | Власних досліджень не проводилось. |
| лікарська залежність                                                                                          | Власних досліджень не проводилось. |
| токсичність метаболітів                                                                                       | Власних досліджень не проводилось. |
| токсичність домішок                                                                                           | Власних досліджень не проводилось. |
| інше                                                                                                          | Власних досліджень не проводилось. |
| 5. Висновки щодо доклінічного вивчення                                                                        | Власних досліджень не проводилось. |

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення) /

  
 (підпис)  
Рах'вець з реєстрації Кортиса О.М.  
 (П. І. Б.)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Додаток 30<br>до Порядку проведення експертизи<br>реєстраційних матеріалів на лікарські<br>засоби, що подаються на державну<br>реєстрацію (перереєстрацію), а також<br>експертизи матеріалів про внесення<br>змін до реєстраційних матеріалів<br>протягом дії реєстраційного<br>посвідчення<br>(пункт 4 розділу IV) | Annex 30<br>to the Procedure for Conducting Expert<br>Evaluation<br>of Registration Materials Pertinent<br>to Medicinal Products, which are Submitted<br>for State Registration (Re-Registration)<br>and Expert Evaluation of Materials<br>about Introduction of Changes to the<br>Registration Materials during<br>the Validity Period of<br>Registration Certificate<br>(Paragraph 4, Section IV) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### ЗВІТ про клінічне випробування / CLINICAL TRIAL REPORT

|                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Назва лікарського засобу<br>(за наявності — номер<br>реєстраційного посвідчення) /<br>Name of the medicinal product<br>(Marketing Authorization<br>number, if any)                          | СПІРОСТАД<br>Тіотропію бромід моногідрат, порошок для інгаляцій, капсули<br>тверді, по 18 мкг                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 2. Заявник / Applicant                                                                                                                                                                         | СТАДА Арцнайміттель АГ<br>(STADA Arzneimittel AG)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 3. Виробник / Manufacturer                                                                                                                                                                     | ЄВА Фарма (EVA Pharma)<br>Фармадокс Хелскере Лімітед (Pharmadox Healthcare Limited)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 4. Проведені дослідження: /<br>Conducted trials:                                                                                                                                               | <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 1) тип лікарського засобу, за<br>яким проводилася або<br>планується реєстрація / type<br>of the medicinal product for<br>which the registration was<br>conducted or planned to be<br>conducted | Тіотропію бромід моногідрат, порошок для інгаляцій, капсули<br>тверді<br>(реєстрація гібридного лікарського засобу)                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 5. Повна назва клінічного<br>випробування, кодовий<br>номер клінічного<br>випробування / Complete title<br>of the clinical trial and the code<br>number of the clinical trial)                 | Рандомізоване, відкрите, з пероральним однократним<br>введенням дози чотирма періодами, чотирибічне, перехресне<br>повністю відтворюване дослідження біоеквівалентності<br>лікарського засобу тіотропій 2 капсули (по 18 мкг тіотропію);<br>та референтного препарату Спірива® 2 капсули (по 18 мкг<br>тіотропію), порошок для інгаляцій; у здорових добровольців у<br>стані натще.<br><br>Код дослідження: ВС-ТІО-21/870 |
| 6. Фаза клінічного<br>випробування / CT phase                                                                                                                                                  | Дослідження біоеквівалентності у стані натще.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7. Період проведення клінічного випробування / CT time frame                                                | з 27 липня 2021 р. по 03 жовтня 2021 р.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування / CT countries                                              | Йорданія                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 9. Кількість досліджуваних / Number of subjects                                                             | запланована: 50<br>фактична: 40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування / Objective and secondary endpoints of the clinical trial | Оцінити біоеквівалентність однократної пероральної дози досліджуваного препарату СПІРОСТАД 18 мкг виробництва ЄВА Фарма, Єгипет, і референтного препарату Спірива® 18 мкг виробництва Берингер Інгельхайм, Німеччина.<br><br>Оцінити безпеку досліджуваного та референтного лікарських засобів у здорових добровольців чоловічої статі в дослідженні біоеквівалентності у стані натще.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 11. Дизайн клінічного випробування / CT design                                                              | Дослідження біоеквівалентності у стані натще у здорових добровольців чоловічої статі — відкрите одноцентрове рандомізоване перехресне дослідження двох лікарських засобів з однократним пероральним застосуванням дози з двома послідовностями. Дослідження включало чотири періоди введення лікарських засобів, розділені періодом відмивання тривалістю 14 днів.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 12. Основні критерії включення / Key inclusion criteria                                                     | Здорові добровольці чоловіки віком $\geq 18$ та $\leq 50$ років, європеїдної раси.<br>Індекс маси тіла $\geq 18,5$ та $\leq 30,0$ кг/м <sup>2</sup> .<br>Не палять.<br>Згода на проходження необхідних оглядів, встановлених дослідженням; розуміння та надання письмової інформованої згоди на участь у дослідженні.<br>Відсутність психічного розладу, антагоністичної особистості та слабкої мотивації, емоційних чи інтелектуальних проблем, які можуть обмежити дійсність згоди на участь у дослідженні або здатність виконувати вимоги протоколу.<br>Дані анамнезу, показники життєдіяльності, фізикального обстеження та проведених медичних лабораторних тестів у межах норми за оцінкою дослідника<br>Негативні результати тестів на гепатит В (HBsAg), гепатит С (HCVAb) та вірус імунодефіциту людини (HIVAb).<br>Показники шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, дихальної системи, ЕКГ, функції нирок і печінки (ACT і ALT) у межах норми. |

|                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                           | <p>Показники спірометрії у межах норми: вихідний рівень <math>ОФВ_1 &gt; 80\%</math> від прогнозованого нормального значення для віку, зросту, статі та етнічної групи.</p> <p>Вміння створити належну об'ємну швидкість вдиху.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії / Investigational medicinal product, method of administration, strength | <p>СПІРОСТАД (виробництво ЄВА Фарма, Єгипет), тверді желатинові капсули, що містять в 1 капсулі тіотропію бромід моногідрат 22,5 мкг (еквівалент тіотропію 18 мкг), порошок для інгаляцій.</p> <p>Застосовували однократно перорально інгаляційно по 2 капсули (2 пероральні інгаляції з 1 капсули) — 36 мкг тіотропію броміду — у кожний період лікування, розділені періодом відмивання чотирнадцять (14) днів між введенням дози.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії / Comparator product, method of administration, strength                     | <p>Спірива® (Spiriva®) (виробництво Берингер Інгельхайм, Німеччина), тверді желатинові капсули, що містять в 1 капсулі тіотропій 18 мкг (як бромід моногідрат мікронізований), порошок для інгаляцій.</p> <p>Застосовували однократно перорально інгаляційно по 2 капсули (2 пероральні інгаляції з 1 капсули) — 36 мкг тіотропію броміду — у кожний період лікування, розділені періодом відмивання чотирнадцять (14) днів між введенням дози.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 15. Супутня терапія / Concomitant therapy                                                                                                 | <p>Добровольці не отримували інших лікарських засобів протягом дослідження, окрім випадків побічних явищ, які потребували відповідної медикаментозної терапії.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 16. Критерії оцінки ефективності / Efficacy endpoints                                                                                     | <p>Основними фармакокінетичними параметрами для оцінки біоеквівалентності досліджуваного і референтного лікарських засобів були <math>AUC_{(0-t)}</math>, <math>AUC_{(0-0,5)}</math> і <math>C_{max}</math>.</p> <p>Вторинними фармакокінетичними параметрами для оцінки біоеквівалентності досліджуваного і референтного лікарських засобів були <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>T_{max}</math>, <math>T_{1/2}</math> та <math>K_{elim}</math> (<math>\lambda_z</math>).</p> <p>Про середню біоеквівалентність продуктів роблять висновок, якщо двобічний 90% ДІ для співвідношення популяційних середніх значень для досліджуваного і референтного препаратів знаходиться в межах 80,00–125,00% для кожного з <math>\ln</math>-трансформованих даних первинних кінцевих точок <math>AUC_{0-0,5}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> для тіотропію, а для <math>C_{max}</math> слід застосовувати масштабування меж 90% довірчого інтервалу (метод RSABE) на основі значень коефіцієнта внутрішньособ'єктної варіації.</p> |
| 17. Критерії оцінки безпеки / Safety endpoints                                                                                            | <p>Для оцінки безпеки використовували аналіз побічних явищ, результатів клінічних лабораторних тестів (аналіз крові, біохімічний аналіз крові, аналіз сечі), параметрів ЕКГ та показників життєво важливих функцій (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, частота дихання і температура тіла).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>18. Статистичні методи /<br/>Statistical methods</p>                                                                                                  | <p>Статистичний аналіз основних кінцевих точок включав описову статистику, дисперсійний аналіз (ANOVA) та довірчий інтервал (ДІ).</p> <p>Дисперсійний аналіз був застосований для ln-трансформованих значень <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-0,5}</math> і <math>AUC_{0-t}</math> тіотропію.</p> <p>90% ДІ співвідношення популяційних середніх значень для досліджуваного і референтного препаратів був розрахований для кожного з ln-трансформованих даних <math>AUC_{0-0,5}</math> і <math>AUC_{0-t}</math> тіотропію, тоді як для <math>C_{max}</math> для визначення меж біоеквівалентності використовувався метод RSABE.</p> |
| <p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) /<br/>Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)</p> | <p>Стать: чоловіків – 50; європеїдної раси.</p> <p>Вік (середнє значення <math>\pm</math> стандартне відхилення): <math>32,8 \pm 10,3</math> року.</p> <p>Зріст (середнє значення <math>\pm</math> стандартне відхилення): <math>175,4 \pm 6,8</math> см.</p> <p>Маса тіла (середнє значення <math>\pm</math> стандартне відхилення): <math>81,33 \pm 11,34</math> кг.</p> <p>Індекс маси тіла (середнє значення <math>\pm</math> стандартне відхилення): <math>26,38 \pm 2,68</math> кг/м<sup>2</sup>.</p>                                                                                                                           |
| <p>20. Результати ефективності /<br/>Efficacy outcomes</p>                                                                                               | <p>У статистичний аналіз та тестування біоеквівалентності тіотропію включено дані 47 суб'єктів дослідження.</p> <p>90% ДІ співвідношень (досліджуваний / референтний засіб) для ln-трансформованих <math>AUC_{0-0,5}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>C_{max}</math>, тіотропію знаходилися в діапазоні прийнятності від 80,00% до 125,00%.</p> <p>Результати дослідження продемонстрували, що дві форми тіотропію мали схожі фармакокінетичні параметри та профілі концентрації в плазмі крові залежно від часу у дорослих здорових добровольців європеїдної раси.</p>                                                         |
| <p>21. Результати безпеки /<br/>Safety outcomes</p>                                                                                                      | <p>В аналіз безпеки (моніторинг безпеки та переносимості досліджуваних препаратів) увійшли дані 50 суб'єктів дослідження.</p> <p>Обидва досліджуваних препарати добре переносилися добровольцями.</p> <p>У ході дослідження не було зареєстровано жодного серйозного або небезпечного для життя побічного явища.</p> <p>Зареєстровано поодинокі побічні явища, які у переважній більшості випадків були розцінені досліджувачами як такі, що не пов'язані з досліджуваним препаратом.</p>                                                                                                                                             |
| <p>22. Висновок (заключення) /<br/>Conclusion (findings)</p>                                                                                             | <p>У дослідженні доведена біоеквівалентність досліджуваного лікарського засобу СППРОСТАД, виробництво ЄВА Фарма, Єгипет, і референтного препарату Спірива®, виробництво Берингер Інгельхайм, Німеччина, при застосуванні однократної пероральної інгаляції 36 мкг номінальної дози (дві капсули по 18 мкг) натще здоровим дорослим добровольцям чоловічої</p>                                                                                                                                                                                                                                                                         |

