

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ТІАРА СОЛО
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб (генерик)
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати <i>Обґрунтування:</i> це генеричний лікарський засіб. Відповідно до вимог розділу III 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 (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426 (із змінами, чинна редакція) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС доклінічні дослідження не вимагаються.
2. Фармакологія:	—
1) первинна фармакодинаміка	—
2) вторинна фармакодинаміка	—
3) фармакологія безпеки	—
4) фармакодинамічні взаємодії	—
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	—
2) всмоктування	—
3) розподіл	—
4) метаболізм	—
5) виведення	—
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	—
7) інші фармакокінетичні дослідження	—
4. Токсикологія:	

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (Підпис) _____
 (І. П. Б.) _____

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ТІАРА СОЛО
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
3. Виробник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
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	Генеричний лікарський засіб (генерик)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Клінічне дослідження по оцінці біоеквівалентності лікарських засобів ТІАРА СОЛО, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг валсартану, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), та ДІОВАН® [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг валсартану, виробництва Новартіс Фармасьютика С. А., (Іспанія), за участю здорових добровольців при одноразовому прийомі натщесерце, код дослідження VAL01-E
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 18.10.2019 р. по 28.12.2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна
9. Кількість досліджуваних	запланована: скринінг — 65, рандомізація — 40 фактична: скриновано — 65, рандомізовано — 40, завершило участь — 39
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності лікарських засобів ТІАРА СОЛО, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг

	валсартану, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), та ДІОВАН [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг валсартану, виробництва Новартіс Фармасьютика С. А., (Іспанія).
11. Дизайн клінічного випробування	Порівняльне рандомізоване перехресне з чотирма періодами і двома послідовностями (за схемою TRTR/RTRT) дослідження з вивчення біоеквівалентності за одноразового прийому здоровими добровольцями кожного з досліджуваних лікарських засобів натщесерце, з «засліпленням» аналітичного етапу дослідження.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 55 років (включно) з індексом маси тіла $\geq 18,5$ кг/м ² і ≤ 30 кг/м ² , що не палять, які підписали форму інформованої згоди на участь у дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тестовий лікарський засіб (Т): ТІАРА СОЛО, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг валсартану Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна) МНН: валсартан Спосіб застосування: перорально по 1 таблетці (160 мг) натщесерце
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб (R): ДІОВАН [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг валсартану Виробник: Новартіс Фармасьютика С. А., (Іспанія) МНН: валсартан Спосіб застосування: перорально по 1 таблетці (160 мг) натщесерце
15. Супутня терапія	Було заборонено прийом будь-яких лікарських засобів менш ніж за 14 днів до початку процедур скринінгу, а також прийом будь-яких лікарських засобів протягом дослідження. При виникненні побічних явищ медикаментозна терапія не проводилася.
16. Критерії оцінки ефективності	Щоб оцінити біоеквівалентність, визначали 90% довірчі інтервали для співвідношень середніх геометричних значень аналізованих фармакокінетичних параметрів (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max}) валсартану для тестового і референтного лікарських засобів. Лікарські засоби вважали біоеквівалентними за умови, що 90% довірчі інтервали для співвідношень середніх геометричних значень AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} для валсартану знаходилися в межах 80,00–125,00%. Скорочення: AUC_{0-t} — площа під кривою «концентрація/час» з моменту введення лікарського засобу до останньої точки, що визначається (t); $AUC_{0-\infty}$ — площа під кривою «концентрація/час», екстрапольована до нескінченності; C_{max} — максимальна концентрація аналіту.

17. Критерії оцінки безпеки	Оцінку безпеки для кожного добровольця проведено на основі аналізу основних фізіологічних (вітальних) показників, результатів лабораторних обстежень та електрокардіографії, а також аналізу побічних явищ, зареєстрованих під час дослідження.																						
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз фармакокінетичних даних проведено з використанням валідованого програмного забезпечення Phoenix WinNonLin 8.1 (Pharsight Corp., Certara L.P., США). Виконано багатофакторний дисперсійний аналіз для логарифмічно перетворених показників C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$, ґрунтуючись на моделі з наступними фіксованими факторами: «Суб'єкти в послідовності прийому», «Послідовність прийому», «Лікарський засіб» і «Період».																						
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всі включені добровольці були європеїдної раси і віком від 19 до 52 років (в середньому $32,95 \pm 10,54$ роки). З 39 добровольців, які завершили участь у дослідженні, 22 (56,4%) були чоловічої статі та 17 (43,6%) — жіночої статі.																						
20. Результати оцінки ефективності	<p>Фармакокінетичний та статистичний аналіз проведено на основі даних 39 добровольців, які повністю завершили участь у дослідженні згідно протоколу та прийняли досліджувані препарати в 4-х періодах (двічі тестовий та двічі референтний лікарський засіб). Таким чином, оцінено 78 пар даних (N=78).</p> <p>Узагальнені результати оцінки біоеквівалентності тестового лікарського засобу референтному представлені в таблиці нижче.</p> <table border="1" data-bbox="691 1227 1490 1659"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр ФК</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">Співвідношення геометричних середніх значень найменших квадратів (T/R) для фармакокінетичних показників (%)</th> <th colspan="2">Межі 90% довірчого інтервалу</th> </tr> <tr> <th>Нижня</th> <th>Верхня</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>78</td> <td>100,27</td> <td>92,52</td> <td>108,67</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t}</td> <td>78</td> <td>101,77</td> <td>94,43</td> <td>109,69</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$</td> <td>78</td> <td>101,76</td> <td>94,55</td> <td>109,51</td> </tr> </tbody> </table> <p>З наведеної таблиці видно, що 90% довірчі інтервали для співвідношення геометричних середніх найменших квадратів (T/R) знаходяться у прийнятних межах від 80,00% до 125,00% для фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$, що свідчить про біоеквівалентність тестового лікарського засобу референтному.</p> <p>Скорочення: T — тестовий лікарський засіб; R — референтний лікарський засіб; ФК — фармакокінетика. Інші скорочення — див. пункт 16.</p>	Параметр ФК	N	Співвідношення геометричних середніх значень найменших квадратів (T/R) для фармакокінетичних показників (%)	Межі 90% довірчого інтервалу		Нижня	Верхня	C_{max}	78	100,27	92,52	108,67	AUC_{0-t}	78	101,77	94,43	109,69	$AUC_{0-\infty}$	78	101,76	94,55	109,51
Параметр ФК	N				Співвідношення геометричних середніх значень найменших квадратів (T/R) для фармакокінетичних показників (%)	Межі 90% довірчого інтервалу																	
		Нижня	Верхня																				
C_{max}	78	100,27	92,52	108,67																			
AUC_{0-t}	78	101,77	94,43	109,69																			
$AUC_{0-\infty}$	78	101,76	94,55	109,51																			

21. Результати оцінки безпеки	В ході дослідження зафіксовані тільки несерйозні побічні явища (ПЯ) легкої і середньої тяжкості. Випадків серйозних побічних явищ не було.
22. Висновок (заключення)	За результатами дослідження показано, що 90% довірчі інтервали для співвідношень (T/R) середніх геометричних значень фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ знаходяться в межах інтервалу прийнятності біоеквівалентності 80,00–125,00%. Тому розроблений лікарський засіб ТІАРА СОЛО, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг валсартану, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), біоеквівалентний референтному лікарському засобу ДІОВАН® [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 160 мг валсартану, виробництва Новартіс Фармасьютика С. А., (Іспанія).

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (Підпис) _____

 (П. І. Б.) _____ *Миколаївна*