

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Гастротек [®] , таблетки по 0,2 мг
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 методики та звіти щодо їх валідації	—
2) всмоктування	—
3) розподіл	—
4) метаболізм	—
5) виведення	—
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	—
7) інші фармакокінетичні дослідження	—
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	—
2) токсичність у разі повторних введень	—
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	—

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

Директор з регуляторних питань
ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»



Торгун О.П.

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гастротек [®] , таблетки по 0,2 мг
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 з оцінки біоеквівалентності лікарських засобів ГАСТРОТЕК, таблетки по 0,2 мг мізопростолу (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна), та СҮТОТЕС, таблетки по 0,2 мг мізопростолу (Pfizer), за участю здорових добровольців чоловічої статі при одноразовому застосуванні після прийому їжі, код дослідження MIZ01-E
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	З 13.06.2020 р. по 29.07.2020 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна
9. Кількість досліджуваних	запланована: скринінг — 59, рандомізація — 40 фактична: скриновано — 65, рандомізовано — 40, завершило участь — 40
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності лікарських засобів ГАСТРОТЕК, таблетки по 0,2 мг мізопростолу, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), та СҮТОТЕС, таблетки по 0,2 мг мізопростолу (Pfizer).
11. Дизайн клінічного випробування	Порівняльне рандомізоване перехресне з повторним дизайном, з чотирма періодами і двома послідовностями (за схемою TRTR/RTRT) дослідження з вивчення біоеквівалентності при одноразовому <i>per os</i> застосуванні після прийому їжі одного з досліджуваних лікарських засобів у кожному періоді здоровими добровольцями чоловічої статі, з «засліпленням» аналітичного етапу дослідження.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої 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): ГАСТРОТЕК, таблетки по 0,2 мг мізопростолу Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна) МНН: мізопростол Спосіб застосування: перорально одноразово 1 таблетка (200 мкг) після прийому їжі
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб (R): СУТОТЕС, таблетки по 0,2 мг мізопростолу Виробник: Pfizer МНН: мізопростол Спосіб застосування: перорально одноразово 1 таблетка (200 мкг) після прийому їжі
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. Винятком була можливість використання лопераміду в разі виникнення діареї як можливої побічної реакції при застосуванні досліджуваних лікарських засобів.
16. Критерії оцінки ефективності	Щоб оцінити біоеквівалентність, визначали 90% довірчі інтервали для співвідношень середніх геометричних значень аналізованих фармакокінетичних параметрів (AUC_{0-t} та C_{max}) мізопростолової кислоти для тестового і референтного лікарських засобів. Лікарські засоби вважаються біоеквівалентними якщо 90% довірчі інтервали для співвідношень середніх геометричних значень AUC_{0-t} та C_{max} для мізопростолової кислоти знаходилися в межах 80,00–125,00% за умови, що коефіцієнт внутрішньосуб'єктної варіабельності C_{max} мізопростолової кислоти, розрахований для референтного лікарського засобу $CV_{intra_R} \leq 30\%$. Якщо $CV_{intra_R} > 30\%$, то межі 90%-х довірчих інтервалів для C_{max} можуть бути розширені у відповідності з керівництвом з дослідження біоеквівалентності. Скорочення: AUC_{0-t} — площа під кривою «концентрація/час» з моменту введення лікарського засобу до останньої точки, що визначається (t); C_{max} — максимальна концентрація аналіту; CV_{intra_R} — внутрішньосуб'єктна варіабельність C_{max} референтного лікарського засобу.
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.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз фармакокінетичних даних проведено з використанням валідованого програмного забезпечення Phoenix WinNonLin 8.1 (Pharsight Corp., Certara L.P., США), SAS version 9.4 та MS Excel 2007. 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». Скорочення: $AUC_{0-\infty}$ — площа під кривою «концентрація/час», екстрапольована до нескінченності. Інші скорочення — див. пункт 16.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всі включені добровольці були чоловічої статі, європеїдної раси і віком від 19 до 49 років (в середньому 29,03±8,47 роки).																				
20. Результати оцінки ефективності	<p>Фармакокінетичний та статистичний аналіз проведено на основі даних 40 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 80 пар даних (N=80). Узагальнені результати оцінки біоеквівалентності тестового лікарського засобу референтному представлені в таблиці нижче.</p> <table border="1" data-bbox="627 450 1525 748"> <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> <th rowspan="2">Біоекві- валентність</th> </tr> <tr> <th>Нижня</th> <th>Верхня</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>80</td> <td>112,54</td> <td>98,87</td> <td>128,10</td> <td>ТАК</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t}</td> <td>80</td> <td>102,62</td> <td>98,78</td> <td>106,62</td> <td>ТАК</td> </tr> </tbody> </table> <p>Внутрішньосуб'єктна варіабельність C_{max} референтного препарату склала 48,61% (>30%), тому інтервал прийнятності біоеквівалентності для параметру C_{max} було розширено до 70,47%–141,91%.</p> <p>Для фармакокінетичного параметру AUC_{0-t} 90% довірчі інтервали знаходяться у прийнятних межах від 80,00% до 125,00%.</p> <p>Отримані дані свідчать про біоеквівалентність тестового лікарського засобу референтному.</p> <p>Скорочення: Т — 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		Біоекві- валентність	Нижня	Верхня	C_{max}	80	112,54	98,87	128,10	ТАК	AUC_{0-t}	80	102,62	98,78	106,62	ТАК
Параметр ФК	N				Співвідношення геометричних середніх значень найменших квадратів (T/R) для фармакокінетичних показників (%)	Межі 90% довірчого інтервалу		Біоекві- валентність													
		Нижня	Верхня																		
C_{max}	80	112,54	98,87	128,10	ТАК																
AUC_{0-t}	80	102,62	98,78	106,62	ТАК																
21. Результати оцінки безпеки	В ході дослідження побічних явищ не було зафіксовано.																				
22. Висновок (заклучення)	Результати підтверджують, що 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень фармакокінетичних параметрів C_{max} та $AUC_{(0-t)}$ знаходяться в межах інтервалу прийнятності біоеквівалентності, що свідчить про доведеність біоеквівалентності розробленого лікарського засобу ГАСТРОТЕК, таблетки по 0,2 мг мізопростолу (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна), референтному лікарському засобу СУТОТЕС, таблетки по 0,2 мг мізопростолу (Pfizer).																				

Директор з регуляторних питань
ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»



Торгун О.П.