

ЗВІТ

про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<i>Еспіро (Еплеренон), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг та по 50 мг</i>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460</i>
2) проведені дослідження	<i>Ні.</i>
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	-

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)
Керівник регуляторного відділу Представництва
ФЗ «Польфарма» С.А. в Україні.
(підпис)



Чурута І.М.

Звіт про клінічне дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЕСПРО (Еплеренон), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг та по 50 мг
2. Заявник	Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А.
3. Виробник	Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А.
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	Генетичний препарат
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, перехресне дослідження біодоступності препарату Еплеренон, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг (Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А.), та препарату Інспра®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг (Pfizer), з однократним введенням дози, що включає два періоди, за участю здорових добровольців в умовах натще. Код: СПОНСОР № RDW281/0030/1 QUINTA № 256/09 EudraCT № 2009-018076-34
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Період 1: 12 - 14 березня 2010 р. Період 2: 26 - 28 березня 2010 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	30 - включено, 29 – завершили дослідження
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняння біодоступності випробуваних та референтних таблеток.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, лабораторне сліпе, двофакторне перехресне дослідження біоеквівалентності з однократним введенням дози, що включає два періоди, в умовах натще. Дизайн дослідження включає два періоди лікування. Пацієнти випадковим чином розподілятимуться на групи лікування з використанням збалансованого дизайну (а саме, для прийому випробуваного та референтного лікарського засобу).
12. Основні критерії включення	1) Здорові чоловіки або жінки віком від 18 до 55 років, включно. Раса: європеїдна. Відсутність статусу курця або статус курця у минулому (щонайменше за 6 місяців до початку прийому дози) 2) Індекс маси тіла (ІМТ) 19 - 27 кг/м ² , включно. 3) Пацієнт присутній протягом всього періоду дослідження та надав свою письмову інформовану згоду. 4) Медичний огляд без суттєвих відхилень. 5) Життєво важливі показники та результати ЕКГ без суттєвих відхилень. 6) Всі результати лабораторного обстеження знаходяться в межах норми або є незначущими за рішенням лікаря-дослідника. 7) Використання чоловіками та жінками ефективних засобів контрацепції протягом всього періоду дослідження

	8) громадянство Чехії
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Еплеренон таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг Виробник: Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А., Польща В кожному з двох періодів дослідження разову дозу 50 мг еплеренону (1 таблетка) приймали перорально, запиваючи 200 мл води
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Інспра®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг Власник реєстраційного посвідчення: Пфайзер Юероп МА ЕЕІG, Сполучене Королівство В кожному з двох періодів дослідження разову дозу 50 мг препарату Інспра® (1 таблетка) приймали перорально, запиваючи 200 мл води.
15. Супутня терапія	Згідно з протоколом дослідження заборонено приймати рецептурний препарат протягом двох тижнів до початку дослідження. Заборонено приймати безрецептурні препарати, вітаміни або продукти з рослинної сировини протягом одного тижня до початку дослідження. Ці обмеження також застосовувались до кожного періоду дослідження, за винятком пацієнта № 01, який 13 березня 2010 р. о 16:12 отримав одну таблетку препарату Ібалгін (ібупрофен) в дозі 400 мг перорально для лікування помірного головного болю. Дозволено застосування гормональних контрацептивів або препаратів замісної терапії у разі їхнього прийому без істотних змін протягом принаймні 3 місяців до початку періоду 1 дослідження та без змін протягом всього періоду дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Метою дослідження є порівняння біодоступності випробуваного та референтного лікарських засобів, які містять 50 мг еплеренону, у здорових добровольців в умовах натще, а також оцінка біоеквівалентності цих лікарських засобів на підставі довірчих інтервалів від 80% до 125% щодо логарифмічно перетворених параметрів AUC_{0-t} та C_{max} еплеренону в якості первинних параметрів. Інші фармакокінетичні параметри будуть статистично оцінюватись в якості вторинних параметрів.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали шляхом проведення оцінки небажаних явищ, стандартних лабораторних оцінок та життєво важливих показників.
18. Статистичні методи	AUC_{0-t} та C_{max} використовувались в якості первинних фармакокінетичних параметрів. Проведено дисперсійний аналіз за такими фармакокінетичними параметрами: лінійні: AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , T_{max} , $Ke1$, $T1/2$ логарифмічно перетворені: AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , $(C_{max}/AUC_{0-\infty})$ Аналіз моделі дисперсії включав послідовність, пацієнтів, згрупованих в залежності від послідовності видів терапії, період та лікування (а саме, лікарський засіб) в якості компонента дисперсії. Достовірність впливу послідовності вивчали, приймаючи кількість пацієнтів, згрупованих в залежності від послідовності видів терапії, за величину похибки. Використовувався 5% рівень значущості. В

кожному випадку дисперсійний аналіз передбачав розрахунок середніх геометричних значень, скоригованих різниць середніх арифметичних для різних видів терапії і відповідних стандартних помилок. Даний статистичний аналіз проводився із застосуванням методики побудови загальної лінійної моделі SAS®. Крім цього, для оцінки впливу терапії на параметри K_{el} , $T_{1/2}$, та T_{max} використовували непараметричний критерій Вілкоксона та медіанний критерій.

Для кожного параметру розраховували 90% довірчі інтервали, використовуючи значення LSM. Довірчі інтервали виражені у відсотках від середніх значень, отриманих методом найменших квадратів для референтного лікарського засобу. Для кожного параметру також розраховували процентне співвідношення середніх значень (випробуваний лікарський засіб/референтний лікарський засіб), використовуючи значення LSM. Для логарифмічно перетворених параметрів також застосовувались середні геометричні значення (а саме, аналогові значення LSM на підставі логарифмічно перетворених даних).

Біоеквівалентність випробуваного та референтного лікарських засобів оцінювали на підставі 90% довірчих інтервалів для логарифмічно перетворених AUC_{0-t} та C_{max} в якості первинних параметрів. Згідно з протоколом дослідження використовувався стандартний критерій прийнятності щодо біоеквівалентності (80 % - 125%).

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

	Всі пацієнти (N = 30)	Чоловіки (N = 16)	Жінки (N = 14)
Вік (± СВ)	28,2 (± 7,6)	26,6 (± 6,1)	30,1 (± 9,0)
ВМІ (± СВ)	23,3 (± 1,9)	24,0 (± 1,6)	22,4 (± 2,0)

20. Результати ефективності

Цей звіт включає фармакокінетичні та статистичні результати дослідження біоеквівалентності з порівняння препарату Еплеренон, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг, з препаратом Інспра®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг, за участю здорових добровольців в умовах натще.

Проведено кількісний аналіз зразків плазми, зібраних під час клінічної фази дослідження, на вміст препарату Еплеренон (ERN) протягом аналітичної фази дослідження. У дослідження було включено тридцять (30) пацієнтів. 29 пацієнтів завершили клінічне дослідження. Згідно з протоколом дослідження була проведена статистична оцінка. Один пацієнт (№ 01) припинив участь у дослідженні. Наявні зразки були проаналізовані з міркувань безпеки.

Розраховано фармакокінетичні параметри 29 пацієнтів, які завершили дослідження. Результати були статистично проаналізовані з використанням незбалансованого дизайну (послідовності 14 RT та 15 TR).

Згідно з протоколом дослідження фармакокінетичні параметри AUC_{0-t} та C_{max} використовувались для оцінки біоеквівалентності випробуваного та референтного лікарських засобів. Також надаються результати

	біоеквівалентності параметру $AUC_{0-\infty}$.
21. Результати безпеки	Результати безпеки: Протягом всього періоду дослідження у чотирьох (4) пацієнтів відзначалось загалом сім (7) небажаних явищ (НЯ). Всього було зафіксовано одне (1) НЯ легкого ступеня тяжкості, яке було пов'язане з пероральним прийомом препарату Еплеренон, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг (а саме, слабкість), і жодне небажане явище не вважалось пов'язаним з пероральним прийомом препарату Інспра®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг. Жодних серйозних небажаних явищ (СНЯ) не відзначено.
22. Висновок	Згідно з протоколом дослідження параметри AUC_{0-t} та C_{max} щодо еплеренону використовувались для оцінки біоеквівалентності. Результати підтверджують, що межі 90% довірчих інтервалів для відношення середніх геометричних значень AUC_{0-t} та C_{max} для випробуваного та референтного лікарських засобів відповідають критерію прийнятності щодо біоеквівалентності (80-125%). Доведено біоеквівалентність випробуваного лікарського засобу Еплеренон, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг (Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А., Польща), референтному лікарському засобу Інспра®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг (Pfizer).

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)
 Керівник регуляторного відділу Представництва
 ФЗ «Польфарма» С.А. в Україні.
 (підпис)


 І. М. Чурута