

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):	Ефез [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг Ефез [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 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	—

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

(П. І. Б.)

Торча О.И.

Додаток 30
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 клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Ефез [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг Ефез [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 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	Рандомізоване відкрите перехресне клінічне дослідження біоеквівалентності з двома періодами і двома послідовностями лікарського засобу Ефез [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг еплеренону референтному лікарському засобу ІНСПРА [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг еплеренону у здорових дорослих добровольців чоловічої та жіночої статей за одноразового перорального застосування натщесерце. Код дослідження: EPL01-E
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	З 07.12.2021 р. по 28.12.2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Йорданія

9. Кількість досліджуваних	запланована: рандомізувати — 36; фактична: скриновано — 89, рандомізовано — 36, завершили участь — 35.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета — оцінка біоеквівалентності лікарського засобу Ефез [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг еплеренону (виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») референтному лікарському засобу ІНСПРА [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг еплеренону (виробник: Fareva Amboise, Франція, власник реєстраційного посвідчення: Pfizer Europe MA EEIG, Брюссель, Бельгія) за одноразового перорального застосування здоровими дорослими добровольцями чоловічої та жіночої статей натщесерце. Вторинні цілі — оцінка безпеки досліджуваних лікарських засобів.
11. Дизайн клінічного випробування	Порівняльне рандомізоване відкрите перехресне клінічне дослідження біоеквівалентності з двома періодами і двома послідовностями за одноразового перорального застосування натщесерце одного з досліджуваних лікарських засобів у кожному періоді здоровими дорослими добровольцями чоловічої та жіночої статей.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці обох статей віком від 18 до 50 років (включно) з індексом маси тіла $\geq 18,5$ кг/м ² і ≤ 30 кг/м ² , які не палять, та які підписали форму інформованої згоди на участь у дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тестовий лікарський засіб (Т): Ефез [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг еплеренону. Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна). МНН: еплеренон. Спосіб застосування в рамках дослідження: перорально одноразово по одній таблетці натщесерце.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб (R): ІНСПРА [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг еплеренону. Виробник: Fareva Amboise, Франція. Власник реєстраційного посвідчення: Pfizer Europe MA EEIG, Брюссель, Бельгія. МНН: еплеренон. Спосіб застосування в рамках дослідження: перорально одноразово по одній таблетці натщесерце.
15. Супутня терапія	Протоколом передбачено обмеження щодо супутньої терапії до початку застосування досліджуваних лікарських засобів та впродовж дослідження. Було два випадки перорального застосування парацетамолу для лікування побічних явищ.
16. Критерії оцінки ефективності	Щоб оцінити біоеквівалентність, визначали 90% довірчі інтервали для співвідношень середніх геометричних значень аналізованих

	<p>фармакокінетичних параметрів (AUC_{0-t} та C_{max}) еплеренону для тестового і референтного лікарських засобів.</p> <p>Лікарські засоби вважалися біоеквівалентними, якщо 90% довірчі інтервали для співвідношень середніх геометричних значень логарифмічно перетворених AUC_{0-t} та C_{max} для еплеренону знаходилися в межах 80,00–125,00%, а також були відсутні проблеми з безпекою лікарських засобів, і обидва з них характеризувалися доброю переносимістю суб'єктами дослідження.</p> <p>Скорочення: AUC_{0-t} — площа під кривою «концентрація/час» з моменту застосування лікарського засобу до останньої точки, що визначається (t); C_{max} — максимальна концентрація аналіту.</p>																										
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінку безпеки для кожного добровольця було проведено на основі аналізу основних фізіологічних (вітальних) показників, результатів лабораторних обстежень та електрокардіографії, а також аналізу побічних явищ.</p>																										
18. Статистичні методи	<p>Виконано дисперсійний аналіз (ANOVA) з рівнем значущості 5% для логарифмічно перетворених показників C_{max} та AUC_{0-t} еплеренону для тестового і референтного лікарських засобів, а також розрахунок співвідношень T/R з 90% довірчими інтервалами. Для всіх фармакокінетичних параметрів також використано методи описової статистики.</p> <p>Скорочення: див. пункт 16.</p>																										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Всі включені добровольці були чоловічої або жіночої статі, європеїдної раси і віком від 18 до 49 років (в середньому $27,6 \pm 8,5$ року). Індекс маси тіла (ІМТ) становив у середньому $24,91 \pm 3,31$ кг/м².</p>																										
20. Результати оцінки ефективності	<p>Фармакокінетичний та статистичний аналіз проведено на основі даних 35 добровольців, які повністю завершили участь у дослідженні згідно протоколу та прийняли досліджувані препарати в обох періодах (один раз тестовий та один раз референтний лікарський засіб).</p> <p>Узагальнені результати оцінки біоеквівалентності тестового лікарського засобу референтному представлені в таблиці нижче.</p> <table border="1" data-bbox="528 1626 1453 2089"> <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">Біоеквівалентність</th> </tr> <tr> <th>Нижня</th> <th>Верхня</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Точкова оцінка (%) та довірчі інтервали (розрахунки за допомогою Phoenix® WinNonlin® & SAS)</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>35</td> <td>106,57</td> <td>101,86</td> <td>111,50</td> <td>ТАК</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t}</td> <td>35</td> <td>100,51</td> <td>95,08</td> <td>106,25</td> <td>ТАК</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр ФК	N	Співвідношення геометричних середніх значень найменших квадратів (T/R) для фармакокінетичних показників (%)	Межі 90% довірчого інтервалу		Біоеквівалентність	Нижня	Верхня	Точкова оцінка (%) та довірчі інтервали (розрахунки за допомогою Phoenix® WinNonlin® & SAS)						C_{max}	35	106,57	101,86	111,50	ТАК	AUC_{0-t}	35	100,51	95,08	106,25	ТАК
Параметр ФК	N				Співвідношення геометричних середніх значень найменших квадратів (T/R) для фармакокінетичних показників (%)	Межі 90% довірчого інтервалу		Біоеквівалентність																			
		Нижня	Верхня																								
Точкова оцінка (%) та довірчі інтервали (розрахунки за допомогою Phoenix® WinNonlin® & SAS)																											
C_{max}	35	106,57	101,86	111,50	ТАК																						
AUC_{0-t}	35	100,51	95,08	106,25	ТАК																						

	<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>
<p>21. Результати оцінки безпеки</p>	<p>Протягом дослідження у 9 добровольців було зареєстровано 10 побічних явищ, з яких усі крім одного були легкого ступеня, одне — середнього ступеня. П'ять побічних явищ мали «можливий» зв'язок із прийомом досліджуваного лікарського засобу, в двох випадках — маловірогідний, в решті випадків (2) вважалися непов'язаними. У двох випадках (головний біль у 1 пацієнта і біль в епігастрії у 1 пацієнта) знадобився прийом 1000 мг парацетамолу. Не було жодного випадку важкого або серйозного побічного явища.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Результати підтверджують, що 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} еплеренону для тестового і референтного лікарських засобів знаходяться в межах інтервалу прийнятності біоеквівалентності, що свідчить про доведеність біоеквівалентності розробленого лікарського засобу Ефез[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг еплеренону (виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») до референтного лікарського засобу ІНСПРА[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг еплеренону (виробник: Fareva Amboise, Франція, власник реєстраційного посвідчення: Pfizer Europe MA EEIG, Брюссель, Бельгія). Добровольці добре переносили обидва досліджувані лікарські засоби.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Олександр ТОРГУН

(П. І. Б.)