

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	СУСПРІН [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг, по 8 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб, багатокомпонентний
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> так якщо ні, обґрунтувати <p>Біоеквівалентність ЛЗ СУСПРІН[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг, по 8 мг, виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна та Zofran[®] 8 mg film-coated tablets (Ондансетрон), виробництва Novartis Pharma GmbH, Germany була доведена у відкритому, збалансованому, рандомізованому, з двома схемами лікування, в два періоди, в дві послідовності, перехресному дослідженні біоеквівалентності порівняння однократної пероральної дози препарату СУСПРІН[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг (Ондансетрон), виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна з препаратом Zofran[®] 8 mg film-coated tablets (Ондансетрон), виробництва Novartis Pharma GmbH, Germany, у здорових дорослих добровольців, натще. Це дозволяє екстраполювати результати доклінічних і клінічних досліджень, проведених для референтного лікарського засобу, на генеричний лікарський засіб. Тому доклінічні дослідження для лікарського засобу СУСПРІН[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг, по 8 мг, виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна не проводилися.</p>
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	не застосовно
2) вторинна фармакодинаміка	не застосовно
3) фармакологія безпеки	не застосовно
4) фармакодинамічні взаємодії	не застосовно
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	не застосовно
2) всмоктування	не застосовно
3) розподіл	не застосовно
4) метаболізм	не застосовно
5) виведення	не застосовно
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	не застосовно
7) інші фармакокінетичні дослідження	не застосовно
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	не застосовно

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

Заявник (власник реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

Усенко О.А.

(П.І.Б.)


Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	СУСПРІН [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг, по 8 мг
2. Заявник	ТОВ «КУСУМ ФАРМ»
3. Виробник	ТОВ «КУСУМ ФАРМ», 40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54
4. проведені дослідження	ні ✓ так якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодівий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, в два періоди, в дві послідовності, перехресне дослідження біоеквівалентності порівняння однократної пероральної дози препарату СУСПРІН [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг (Ондансентрон), виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна з препаратом Zofran [®] 8 mg film-coated tablets (Ондансентрон), виробництва Novartis Pharma GmbH, Germany, у здорових, дорослих добровольцях, натще. Дослідження No: 012-22
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічний період 02.02.2022 – 11.02.2022 Біоаналітичний період 25.02.2022 – 08.03.2022
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	44
10. Мета та вторинні цілі	Мета: Оцінка біоеквівалентності лікарських засобів СУСПРІН [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг (Ондансентрон), виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна з препаратом Zofran [®] 8 mg film-coated tablets

клінічного випробування	(Ондансентрон), виробництва Novartis Pharma GmbH, Germany у 44 здорових, дорослих, суб'єктів при однократному прийомі однієї дози, натще. Вторинні цілі: Оцінити безпеку та переносимість одноразової дози СУСПРІН [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг (Ондансентрон) при пероральному прийомі у здорових, дорослих суб'єктів, натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, в два періоди, в дві послідовності, перехресне дослідження біоеквівалентності однократної пероральної дози у здорових, дорослих, суб'єктів натще.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Суб'єкти віком від 18 до 45 років (обидва роки включно); • Суб'єкти, які нададуть письмову інформовану згоду та будуть дотримуватися вимог дослідження. • Суб'єкти, здатні читати та писати та здатні ефективно спілкуватися. • Індекс маси тіла (ІМТ) між 18,50–30,00 кг/м² і вагою тіла не менше 50 кг. • Здорові суб'єкти за оцінкою особистої історії хвороби та загального клінічного обстеження. • Відсутність значного захворювання. • Лабораторні показники або лабораторна оцінка в межах допустимого біологічного референтного діапазону, проведені за 21 день до дозування періоду-I дослідження. • Суб'єкти, які мають нормальну ЕКГ у 12 відведеннях. • Суб'єкти, які мають негативні антитіла до ВІЛ 1 та 2, поверхневий антиген гепатиту В, антитіла до гепатиту С та сифілісу. • Суб'єкти, які мають негативний аналіз сечі на зловживання опіатів (морфін), барбітуратів, бензодіазепінів, амфетаміну, марихуани та кокаїну (проводилися в день реєстрації протягом кожного періоду). • Суб'єкти, які мають негативний тест на алкоголь (проводилися в день реєстрації протягом кожного періоду). • Суб'єкти, які не палять або палять більше десяти цигарок на день.
13. Досліджувані лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: СУСПРІН [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг (Ондансентрон), виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна Доза: 8 мг Спосіб прийому: У кожному періоді, після нічного голодування 10 годин, згідно з графіком рандомізації, суб'єкти перорально приймали одну дозу досліджуваного препарату (Т) - СУСПРІН [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг (Ондансентрон) виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна з 240 мл ± 2 мл питної води
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: Zofran [®] 8 mg film-coated tablets (Ондансентрон), виробництва Novartis Pharma GmbH, Germany Доза: 8 мг Спосіб прийому: У кожному періоді, після нічного голодування 10 годин, згідно з графіком рандомізації, суб'єкти перорально приймали одну дозу досліджуваного препарату (Т) – Zofran [®] 8 mg film-coated tablets (Ондансентрон), виробництва Novartis Pharma GmbH, Germany з 240 мл ± 2 мл питної води
15. Супутня терапія	У першому періоді, у зв'язку з небажаним явищем (легка діарея) досліджуваному № 8 було застосовано: <ul style="list-style-type: none"> - Cyscloram Stat (Дицикломіну гідрохлорид 20 мг, парацетамол/500 мг); - Lomotil Stat (дифеноксилат гідрохлорид 2,5 мг, атропіну сульфат 0,025 мг);

	- ORS Саше (4,40 г) 01 пакетик, розчинений у 200 мл води.																																																																														
16. Критерії оцінки ефективності	На основі статистичного аналізу тестовий препарат буде визнано біоеквівалентним еталонному препарату, якщо 90% довірчі інтервали для відношення логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t} будуть знаходитися в межах біоеквівалентності 80,00% - 125,00% для Ондансетрону.																																																																														
17. Критерії оцінки безпеки	Виникнення побічних реакцій/явищ, дослідження результатів фізикального та лабораторно-інструментального обстеження																																																																														
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз проводили за допомогою статистичного програмного забезпечення SAS® версії 9.4.																																																																														
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: Чоловіча Вік: від 18 до 45 років (обидва роки включно). Раса: азіатська																																																																														
20. Результати ефективності	<p align="center">Фармакокінетичні параметри доліджуваного та референтного лікарських засобів (N=42)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри ФК</th> <th colspan="2">Ондансетрон (середнє значення ± SD)</th> </tr> <tr> <th>Доліджуваний ЛЗ</th> <th>Референтний ЛЗ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>44.8836 ± 14.02496</td> <td>47.0333 ± 15.85865</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (г*нг/мл)</td> <td>292.6009 ± 128.21568</td> <td>287.5954 ± 155.49637</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-inf} (г*нг/мл)</td> <td>317.4064 ± 159.13989</td> <td>312.7420 ± 194.45330</td> </tr> <tr> <td>$AUC\% \text{ Extrap}(\%)$</td> <td>6.276 ± 3.9701</td> <td>6.299 ± 3.6863</td> </tr> <tr> <td>$AUC\text{Ratio}(\%)$</td> <td>93.724 ± 3.9701</td> <td>93.701 ± 3.6863</td> </tr> <tr> <td>T_{max}(Г)</td> <td>1.673 ± 0.6427</td> <td>1.357 ± 0.5184</td> </tr> <tr> <td>$T_{1/2}$ (Г)</td> <td>5.775 ± 1.4356</td> <td>5.912 ± 1.3948</td> </tr> <tr> <td>K_{el} (Л/Г)</td> <td>0.12653 ± 0.028121</td> <td>0.12387 ± 0.030558</td> </tr> <tr> <td>N_{points} (n)</td> <td>7.667 ± 4.1418</td> <td>7.786 ± 4.7756</td> </tr> <tr> <td>K_{el_Lower}(Г)</td> <td>6.387 ± 4.1320</td> <td>6.548 ± 4.1713</td> </tr> <tr> <td>K_{el_Upper} (Г)</td> <td>24.000 ± 0.0000</td> <td>24.004 ± 0.0172</td> </tr> <tr> <td align="center" colspan="3">Ондансетрон (середнє (мін. - макс.))</td> </tr> <tr> <td>T_{max}(Г)</td> <td>1.500 (0.75 - 4.00)</td> <td>1.250 (0.75 - 2.50)</td> </tr> <tr> <td>$T_{1/2}$ (Г)</td> <td>5.478 (3.87 - 10.86)</td> <td>5.954 (3.43 - 10.50)</td> </tr> </tbody> </table> <p align="center">Статистична оцінка (N = 42)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="2">Найменші квадратні значення</th> <th colspan="2">Геометричні найменші квадратні значення</th> <th rowspan="2">Співвідношення (%) (T/R)</th> <th rowspan="2">90% Довірчий інтервал (%)</th> <th rowspan="2">CV (%)</th> <th rowspan="2">Потужність (T/R) (%)</th> </tr> <tr> <th>T</th> <th>R</th> <th>T</th> <th>R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$L_n(C_{max})$ (нг/мл)</td> <td>3.7536</td> <td>3.7964</td> <td>42.674</td> <td>44.541</td> <td>95.81</td> <td>88.24 - 104.02</td> <td>22.64</td> <td>99.69</td> </tr> <tr> <td>$L_n(AUC_{0-t})$ (г*нг/мл)</td> <td>5.5944</td> <td>5.5641</td> <td>268.927</td> <td>260.890</td> <td>103.08</td> <td>95.52 - 111.24</td> <td>20.92</td> <td>99.88</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри ФК	Ондансетрон (середнє значення ± SD)		Доліджуваний ЛЗ	Референтний ЛЗ	C_{max} (нг/мл)	44.8836 ± 14.02496	47.0333 ± 15.85865	AUC_{0-t} (г*нг/мл)	292.6009 ± 128.21568	287.5954 ± 155.49637	AUC_{0-inf} (г*нг/мл)	317.4064 ± 159.13989	312.7420 ± 194.45330	$AUC\% \text{ Extrap}(\%)$	6.276 ± 3.9701	6.299 ± 3.6863	$AUC\text{Ratio}(\%)$	93.724 ± 3.9701	93.701 ± 3.6863	T_{max} (Г)	1.673 ± 0.6427	1.357 ± 0.5184	$T_{1/2}$ (Г)	5.775 ± 1.4356	5.912 ± 1.3948	K_{el} (Л/Г)	0.12653 ± 0.028121	0.12387 ± 0.030558	N_{points} (n)	7.667 ± 4.1418	7.786 ± 4.7756	K_{el_Lower} (Г)	6.387 ± 4.1320	6.548 ± 4.1713	K_{el_Upper} (Г)	24.000 ± 0.0000	24.004 ± 0.0172	Ондансетрон (середнє (мін. - макс.))			T_{max} (Г)	1.500 (0.75 - 4.00)	1.250 (0.75 - 2.50)	$T_{1/2}$ (Г)	5.478 (3.87 - 10.86)	5.954 (3.43 - 10.50)	Параметри	Найменші квадратні значення		Геометричні найменші квадратні значення		Співвідношення (%) (T/R)	90% Довірчий інтервал (%)	CV (%)	Потужність (T/R) (%)	T	R	T	R	$L_n(C_{max})$ (нг/мл)	3.7536	3.7964	42.674	44.541	95.81	88.24 - 104.02	22.64	99.69	$L_n(AUC_{0-t})$ (г*нг/мл)	5.5944	5.5641	268.927	260.890	103.08	95.52 - 111.24	20.92	99.88
Параметри ФК	Ондансетрон (середнє значення ± SD)																																																																														
	Доліджуваний ЛЗ	Референтний ЛЗ																																																																													
C_{max} (нг/мл)	44.8836 ± 14.02496	47.0333 ± 15.85865																																																																													
AUC_{0-t} (г*нг/мл)	292.6009 ± 128.21568	287.5954 ± 155.49637																																																																													
AUC_{0-inf} (г*нг/мл)	317.4064 ± 159.13989	312.7420 ± 194.45330																																																																													
$AUC\% \text{ Extrap}(\%)$	6.276 ± 3.9701	6.299 ± 3.6863																																																																													
$AUC\text{Ratio}(\%)$	93.724 ± 3.9701	93.701 ± 3.6863																																																																													
T_{max} (Г)	1.673 ± 0.6427	1.357 ± 0.5184																																																																													
$T_{1/2}$ (Г)	5.775 ± 1.4356	5.912 ± 1.3948																																																																													
K_{el} (Л/Г)	0.12653 ± 0.028121	0.12387 ± 0.030558																																																																													
N_{points} (n)	7.667 ± 4.1418	7.786 ± 4.7756																																																																													
K_{el_Lower} (Г)	6.387 ± 4.1320	6.548 ± 4.1713																																																																													
K_{el_Upper} (Г)	24.000 ± 0.0000	24.004 ± 0.0172																																																																													
Ондансетрон (середнє (мін. - макс.))																																																																															
T_{max} (Г)	1.500 (0.75 - 4.00)	1.250 (0.75 - 2.50)																																																																													
$T_{1/2}$ (Г)	5.478 (3.87 - 10.86)	5.954 (3.43 - 10.50)																																																																													
Параметри	Найменші квадратні значення		Геометричні найменші квадратні значення		Співвідношення (%) (T/R)	90% Довірчий інтервал (%)	CV (%)	Потужність (T/R) (%)																																																																							
	T	R	T	R																																																																											
$L_n(C_{max})$ (нг/мл)	3.7536	3.7964	42.674	44.541	95.81	88.24 - 104.02	22.64	99.69																																																																							
$L_n(AUC_{0-t})$ (г*нг/мл)	5.5944	5.5641	268.927	260.890	103.08	95.52 - 111.24	20.92	99.88																																																																							
21. Результати безпеки	У першому періоді дослідження спостерігалось 2 небажаних явища: - досліджуваний № 8 – легка діарея; - досліджуваний № 22 – легкий головний біль. Під час оцінки безпеки після дослідження було виявлено, що значення																																																																														

	<p>лабораторних параметрів знаходяться в межах біологічно прийнятного діапазону та клінічно не значущі, за винятком суб'єктів №. 05 та № 25. Тестовий та референтний лікарські засоби були безпечними і добре переносяться при прийомі одноразової дози у здорових дорослих суб'єктів, в умовах натще.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>90% довірчі інтервали для співвідношення T/R середніх геометричних найменших квадратів між тестовим та референтним препаратами, розраховані для первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t}, були в межах діапазону біоеквівалентності 80,00% – 125,00%. На підставі отриманих результатів зроблено висновок, що СУСПРІН[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг (Ондансентрон), виробництва ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна є біоеквівалентним з референтним лікарським засобом Zofran[®] 8 mg film-coated tablets (Ондансентрон), виробництва Novartis Pharma GmbH, Germany у здорових, дорослих, суб'єктів натще.</p>

<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	 <p>(підпис) Усенко О.А. (П.І.Б.)</p>
---	--