

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	ЕПЛЕРІК таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 25 мг, 50 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
2) проведені дослідження	о	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
Власні доклінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генериком із доведеною біоеквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу INSPRA [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг, 50 мг (згідно вимог 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 затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460).					
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) В.В. Співак (П.І.Б.)




Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ЕПЛЕРІК таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 25 мг, 50 мг
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія
3. Виробник	Виробництво, первинне, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії: Сінтон Хіспанія, С. Л., Іспанія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, однодозове, двоперіодне, перехресне дослідження біоеквівалентності, Еплеренону 50 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (Synthon BV, Нідерланди), та INSPRA [®] 50 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (Pfizer, Іспанія) у здорових добровольців. EudraCT No.: 2010-018232-41 QUINTA Study No.: 243/09
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність
7. Період проведення клінічного випробування	Період 1: 30 квітня – 02 травня 2010 року Період 2: 07 травня - 09 травня 2010 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	Загалом включено тридцять (30) здорових чоловіків і жінок. Завершено - 29 суб'єктів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою дослідження було порівняння біодоступності досліджуваного та еталонного продуктів, які містять однакову кількість еплеренону, у здорових суб'єктів натще та оцінка біоеквівалентності цих продуктів на основі 90% довірчого інтервалу ln-трансформованої AUC _{0-t} і C _{max} еплеренону в якості основних параметрів. Використовувався прийнятний інтервал біоеквівалентності для співвідношення тесту та порівняння 80,00% - 125,00%. Інші фармакокінетичні параметри еплеренону були статистично оцінені для підтвердження біоеквівалентності.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, однодозове, двоперіодне, перехресне дослідження біоеквівалентності
12. Основні критерії включення	Для участі в дослідженні були зареєстровані

	<p>добровольці, які відповідали всім критеріям включення:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Здоровий чоловік або жінка віком від 18 до 55 років включно, європеїдна раса. Не курець або колишній курець (принаймні 6 місяців до прийому препарату). 2) Індекс маси тіла (ІМТ) від 19 до 27 кг/м² включно. 3) Суб'єкт доступний протягом усього періоду дослідження та який надав свою письмову інформовану згоду. 4) Фізичне обстеження без значних відхилень. 5) Життєві показники та ЕКГ без істотних відхилень. 6) Усі результати лабораторного скринінгу в межах норми або оцінені клінічним дослідником як незначущі. 7) Згода на використання засобів контрацепції протягом усього періоду дослідження як жінками, так і чоловіками. 8) Чеське громадянство.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Еплеренон 50 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	INSPIRA [®] 50 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Дослідження було розроблено для оцінки та порівняння пероральної біодоступності досліджуваного та референтного препаратів. Для встановлення біоеквівалентності, були враховані 90% довірчі інтервали для середньгеометричного відношення найменших квадратів (T/R) для фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t}.</p> <p>Згідно з протоколом дослідження параметри AUC_{0-t} і C_{max} еплеренону використовували для оцінки біоеквівалентності. Результати підтверджують, що 90% довірчі інтервали для співвідношень досліджуваного та референтного продуктів середніх геометричних найменших квадратів для AUC_{0-t} і C_{max} були в прийнятному діапазоні біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%.</p>

<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Під час скринінгу включення суб'єкти пройдуть таке клінічне обстеження для встановлення стану здоров'я (протягом 14 днів до введення дози):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Історія хвороби. 2) Фізичне обстеження. 3) Електрокардіограма 4) Клініко-хімічні дослідження та аналізи на HBsAg, HCV та ВІЛ (див. CRF). 5) Гематологія 6) Аналіз сечі; тест на вагітність для жінок 7) Скринінг на предмет зловживання наркотиками 8) Вимірювання зросту та маси тіла. 9) Життєво важливі показники (частота серцевих скорочень, систолічний і діастолічний артеріальний тиск у положенні сидячи і на тілі, температура). <p>Після цього визначалося, чи придатний суб'єкт для дослідження.</p> <p>Усі суб'єкти були коротко оцінені перед кожним періодом дослідження, включаючи перевірку алкоголю в диханні та вимірювання температури тіла, щоб оцінити, чи продовжують вони відповідати критеріям включення/виключення дослідження. Крім того, у жінок проводили тест на вагітність.</p> <p>Еплеренон протипоказаний пацієнтам із:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Підвищена чутливість до еплеренону або будь-якої з допоміжних речовин • Пацієнти з рівнем калію в сироватці > 5,0 ммоль/л на початку лікування • Пацієнти з помірною та тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 50 мл/хв) • Пацієнти з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за Чайлдом-П'ю) • Пацієнти, які отримують калійзберігаючі діуретики, калійні добавки або сильні інгібітори СYP 3A4
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>AUC_{0-t} і C_{max} використовували як основні фармакокінетичні параметри. Було проведено дисперсійний аналіз наступних фармакокінетичних параметрів: linear: AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, T_{max}, Kel, $T_{1/2}$ ln-transformed: AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, 90% довірчі інтервали були розраховані для кожного параметра з використанням значень LSM. Для ln-перетворених параметрів використовували середні геометричні (тобто антилогарифмічні значення LSM на ln-перетворених даних). Біоеквівалентність досліджуваного препарату та препарату порівняння оцінювали на основі 90% довірчих інтервалів для ln-трансформованих AUC_{0-t} і C_{max} як основних параметрів. Відповідно до протоколу дослідження стандартний діапазон прийнятності</p>

	біоеквівалентності становить 80,00 % до 125,00 %
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здоровий чоловік або жінка віком від 18 до 55 років включно. Європеїдна раса, вік 18-55 років (включно), некурці або колишні курці, індекс маси тіла (ІМТ) = 19-27 кг/м ² (включно).
20. Результати ефективності	<p>Метою дослідження є оцінка біоеквівалентності досліджуваного та еталонного продуктів, що містять 50 мг еплеренону, у здорових суб'єктів натщесерце на основі прийому межі 80% і 125% для довірчого інтервалу співвідношення Тест/Еталон ln-трансформованих AUC_{0-t} і C_{max} еплеренону як основних параметрів. Загалом у дослідження було включено 30 особи. AUC_{0-t} і C_{max} еплеренону були статистично оцінені як основні параметри. Базуються на допустимому діапазоні біоеквівалентності від 80% до 125% для 90% довірчих інтервалів для тесту для порівняння співвідношення C_{max} еплеренону, внутрішньо суб'єктний коефіцієнт варіації (CV_{res}) очікується до 24%, а середнє співвідношення «тест/еталон» становить від 95% до 105%, для досягнення потужністю 80%, щоб показати біоеквівалентність.</p> <p>Інші фармакокінетичні параметри будуть статистично оцінені як вторинні параметри.</p>
21. Результати безпеки	<p>Результати щодо безпеки: один (1) суб'єкт зазнав загалом однієї (1) легкої несприятливої події (ПД) протягом дослідження. Загалом була одна (1) побічна подія, яка вважалася пов'язаною з пероральним прийомом Еплеренон 50 мг (головний біль) і жодних побічних реакцій, пов'язаних із пероральним прийомом таблеток, вкритих плівковою оболонкою, Inspra® 50 мг. Жодної серйозної побічної події (SAE) не повідомлялося.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Було встановлено, що досліджуваний продукт Еплеренон 50 мг таблетки, вкриті оболонкою (Synthon BV, Нідерланди) є біоеквівалентним референтному продукту Inspra® 50 мг таблетки, вкриті оболонкою (Pfizer, Іспанія).</p> <p>Дані цього дослідження показали, що досліджувальний та референтний продукти добре переносяться. Жодної серйозної побічної події (SAE) не повідомлялося.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) Співак В.В. (П. І. Б.)</p>