

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): | СПРОНОЛАКТОН, таблетки, вкриті оболонкою, по 25 мг, по 50 мг, по 100 мг № 20 (10x2), № 50 (10x5) у блістерах |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Генеричний лікарський засіб |
| 2) проведені дослідження | так ні якщо ні, обґрунтувати Лікарський засіб СПРОНОЛАКТОН, таблетки, вкриті оболонкою, по 25 мг, по 50 мг, по 100 мг, реєструється як генеричний препарат. В реєстраційному досьє містяться детальні посилання на літературні джерела результатів доклінічних випробувань референтного препарату та препаратів, що містять діючу речовину спіронолактон. |
| 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: | |

| | |
|---|--|
| in vitro | |
| in vivo (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)
Сергій Ренський
(П. І. Б.)



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) | СПРОНОЛАКТОН, таблетки, вкриті оболонкою, по 25 мг, по 50 мг, по 100 мг |
| 2. Заявник | ПрАТ «Технолог», Україна |
| 3. Виробник | ПрАТ «Технолог», Україна |
| 4. Проведені дослідження: | так ні якщо ні, обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Генеричний лікарський засіб |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | Порівняльне, рандомізоване, відкрите, збалансоване, перехресне, з двома прийомами, з двома періодами та двома послідовностями, дослідження з вивчення біоеквівалентності досліджуваного препарату Спіронолактон, таблетки, вкриті оболонкою, по 100 мг, виробництва ПрАТ «Технолог», Україна, 20300, Черкаська обл., м. Умань, вул. Стара прорізна, 8 (Група фармацевтичних компаній «Лекхім») у порівнянні з референтним препаратом Альдактон (Спіронолактон), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг, власник РП Pfizer PFE Switzerland GmbH, Zurich, при прийомі здоровими добровольцями одноразової дози після прийому їжі кожного з порівнюваних препаратів, код ARL/19/104. |
| 6. Фаза клінічного випробування | I фаза: дослідження біоеквівалентності |
| 7. Період проведення клінічного випробування | Клінічне I період: 27.06.2022 р. - 29.06.2022 р. II період: 04.07.2022 р. – 06.07.2022 р. Дата завершення клінічного періоду: 12.07.2022 р. Біоаналітичне: Дата початку аналізу: 26.08.2022 р. Дата завершення аналізу: 02.10.2022 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Індія |
| 9. Кількість досліджуваних | - отримали дозування: I період 40 II період 36 - завершили дослідження: 36 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Основна мета: Оцінка біоеквівалентності лікарських препаратів Спіронолактон, таблетки, вкриті оболонкою, по 100 мг, виробник ПрАТ «Технолог», Україна і Альдактон (Спіронолактон), таблетки, вкриті плівковою |

| | |
|---|--|
| | <p>оболонкою, по 100 мг, власник РП Pfizer PFE Switzerland GmbH, Zurich, при прийомі здоровими добровольцями одноразової дози після прийому їжі кожного з порівнюваних препаратів.</p> <p>Вторинні цілі: оцінка безпеки та переносимості одноразової дози кожного з досліджуваних препаратів при одноразовому прийомі</p> |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Порівняльне, рандомізоване, перехрестне з двома періодами і двома послідовностями дослідження при прийомі здоровими добровольцями одноразової дози після прийому їжі кожного з порівнюваних препаратів, з «осліпленням» аналітичного етапу дослідження |
| 12. Основні критерії включення | <ol style="list-style-type: none"> 1. Чоловіки та жінки віком від 18 до 45 років включно 2. Індекс маси тіла знаходиться в межах (18,5-30) кг/м² 3. Суб'єкти з нормальними висновками, визначеними базовою історією, фізичні обстеження та дослідження життєво важливих ознак. 4. Суб'єкти з клінічно прийнятними висновками, визначеними гемограмою, біохімією крові, аналізом сечі, ЕКГ та рентгеном грудної клітки. 5. Готовність дотримуватися вимог протоколу, утримуватися від продуктів харчування або напоїв, що містять ксантини, або соку грейпфрута, будь-яких алкогольних продуктів, утримуватися від вживання тютюнових виробів, дотримання режиму їжі, рідини та їх обмеження. 6. Відсутній діагноз алкоголізм в анамнезі. 7. В історії відсутня інформація про зловживання наркотиками протягом останнього місяць та інших нелегальних наркотиків за останні 6 місяців. 8. Включення некурящих та колишніх курців. |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Спіронолактон, таблетки, вкриті оболонкою, по 100 мг внутрішньо |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Альдактон (Спіронолактон), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг, внутрішньо |
| 15. Супутня терапія | Відсутня |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Біоеквівалентність препаратів, що оцінюється шляхом порівняння основних (C_{max} і AUC_{0-t}) і додаткових фармакокінетичних параметрів спіронолактону |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Оцінка безпеки базувалась на моніторингу побічних реакцій, результатах фізикального обстеження, ЕКГ, запису загального обстеження та клінічних лабораторних тестів |
| 18. Статистичні методи | ANOVA проводили на журналах, трансформованих фармакокінетичними параметрами C_{max} , AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} при рівні α 0,05 для Спіронолактону. Аналіз дисперсійної моделі також включав послідовність, суб'єкти, вкладені в послідовність, період та лікування як фактори. Для аналізу кожного з параметрів була використана окрема модель ANOVA. Значимість ефекту послідовності була перевірена з використанням суб'єкта, вкладеного в послідовності як |

| | |
|---|---|
| | <p>термін помилки. Усі інші основні ефекти були протестовані на залишкову помилку (середню квадратичну помилку) з моделі ANOVA як термін помилки.</p> <p>Довірчий інтервал 90% для співвідношення геометричних засобів для log трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} для Спіронолактону обрахований за допомогою програмного забезпечення SAS® (версія 9.2).</p> |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | <p>Чоловіки віком $32,50 \pm 5,80$ років. Ріст: $165,70 \pm 5,54$ см Індекс маси тіла: $22,26 \pm 2,70$ кг/м²</p> |
| 20. Результати ефективності | <p>Дослідження по оцінці біоеквівалентності препаратів Спіронолактон, таблетки, вкриті оболонкою, по 100 мг та Альдактон (Спіронолактон), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг, показали, що: C_{max} (нг/мл) – $123,467 \pm 54,683$ і $123,390 \pm 40,218$ відповідно; $AUC_{(0-t)}$ (нг год/мл) – $405,845 \pm 161,272$ і $400,056 \pm 145,054$ нг·год/мл відповідно; $AUC_{(0-inf)}$ (нг год/мл) – $424,226 \pm 168,709$ і $420,413 \pm 153,001$ нг·год/мл відповідно; t_{max} - 4.000 (0.750, 6.000) і 3.500 (1.500, 5.000). Середнє значення додаткових констант фармакокінетики після прийому препаратів мали близькі значення. Межі 90 % довірчих інтервалів для C_{max} і AUC_{0-t} для тестового і референтного препаратів склали відповідно (88.8251% - 107.6846 %) і (94.3722% - 105.7918 %). Отримані результати відповідають критерію біоеквівалентності 80,00-125,00% для C_{max} і AUC_{0-t}.</p> |
| 21. Результати безпеки | <p>В даному дослідженні зареєстровано один випадок виникнення ПР. Дана ПР класифікована як несерйозна, передбачувана, взаємозв'язок з прийомом препарату – ймовірний, терапія – не проводилась.</p> |
| 22. Висновок (заключення) | <p>Досліджуваний препарат Спіронолактон, таблетки, вкриті оболонкою, по 100 мг, виробництва ПрАТ «Технолог», та референтний препарат Альдактон (Спіронолактон), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг, власник РП Pfizer PFE Switzerland GmbH, Zurich, являються біоеквівалентними: межі 90 % довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх сукупностей значень C_{max} і AUC_{0-t} для тестового і референтного препаратів склали відповідно (88.8251% - 107.6846 %) і (94.3722% - 105.7918 %), що відповідають критерію біоеквівалентності 80,00-125,00% для C_{max} і AUC_{0-t}.</p> |

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)
Сергій РЕНСЬКИЙ
(П. І. Б.)

