

	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):	ВІТАПРОСТ ФОРТЕ, супозиторії ректальні
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	«Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)», відома діюча речовина.
2) проведені дослідження	так ☒ ні
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Специфічну активність препарату ліофілізованого з водного розчину екстракту передміхурової залози биків, отриманого шляхом екстракції (простатилену), у формі супозиторіїв ректальних досліджено на базі ДУ «Державний центр інноваційних біотехнологій». Шурам лінії <i>Wistar</i> (n=10) з моделлю хронічного простатиту (скипидарний простатит) через 28 днів після введення скипидару ректально впродовж 14 днів вводили досліджуваний препарат в дозі 300 мг/кг. Встановлено, що у зразках простати щурів зі скипидарним простатитом, які отримували простатилен, вогнища запалення у досліджуваних зразках не спостерігали. Окрім цього, висота епітелію простати не відрізнялася від значення контролю та була достовірно меншою від значень у групі тварин зі скипидарним простатитом, яким не вводили простатилен.
2) вторинна фармакодинаміка	Власних досліджень не проводилось.
3) фармакологія безпеки	Дослідження було проведено в рамках дослідження токсичності за умов повторного введення. За результатами дослідження встановлено, що за тривалого (протягом 1 міс.) ректального введення простатилену в дозі 168 мг/кг та в дозі 1680 мг/кг, що в 10 разів перевищує терапевтичну, простатилен не викликав негативних змін з боку загальнотрофічних процесів, периферичної крові, функціонування центральної нервової системи, печінки, нирок та серцево-судинної системи.

4) фармакодинамічні взаємодії	Власних досліджень не проводилось.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Власних досліджень не проводилось.
2) всмоктування	Власних досліджень не проводилось.
3) розподіл	Власних досліджень не проводилось.
4) метаболізм	Власних досліджень не проводилось.
5) виведення	Власних досліджень не проводилось.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Власних досліджень не проводилось.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Власних досліджень не проводилось.
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Гостру токсичність простатилену у формі супозиторіїв ректальних досліджено в ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (база Державного експертного центру МОЗ України) на щурах та мишах. Білим нелінійним статевозрілим щурам самцям (n=6) вводили простатилен разово внутрішньошлунково (в/ш) та ректально в дозі 15000 мг/кг. Білим мишам (n=6) простатилен вводили одноразово внутрішньоочеревинно (в/о) в дозах від 500 до 3550 мг/кг. На підставі отриманих даних зроблено висновки про те, що LD₅₀ у щурів перевищує 15000 мг/кг, LD₅₀ у мишей дорівнює 2180 мг/кг. Згідно з токсикологічною класифікацією речовин Сидорова К.К. досліджуваний препарат належить до VI класу токсичності (відносно нешкідливі речовини). Аналіз одержаних результатів у мишей свідчить про те, що LD₅₀ простатилену дорівнює 2180 мг/кг і за загальноприйнятою класифікацією він належить до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини).
2) токсичність у разі повторних введень	1. Токсичність за повторних уведень простатилену у формі супозиторіїв ректальних досліджено в ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (база Державного експертного центру МОЗ України). Препарат вводили білим щурам самцям (n=24) ректально впродовж 28 днів в дозах 168 та 1680 мг/кг. Зроблено висновок, що простатилен за вищевказаних умов введення піддослідним тваринам не викликав морфологічних ознак токсичної дії у всіх досліджених органах самців щурів. 2. Токсичність за повторних уведень простатилену у формі супозиторіїв ректальних досліджено на базі ДУ «Державний центр інноваційних біотехнологій». Препарат вводили

	щурів лінії <i>Wistar</i> (n=10) ректально в дозах 300 мг/кг та 1500 мг/кг впродовж 28 днів. Встановлено, що простатилен за вищевказаних умов введення піддослідним тваринам не призводив до загибелі тварин та не викликав значущих змін з боку загальнотрофічних процесів, периферичної крові, функціонування центральної нервової системи, печінки, нирок та серцево-судинної системи у дослідних тварин. При макроскопічному та мікроскопічному дослідженні внутрішніх органів щурів-самців не спостерігалось морфологічних ознак токсичної дії у всіх досліджених органах та тканинах.
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Цитотоксичність та генотоксичність простатилену на культурах клітин за умов <i>in vitro</i> досліджено на базі ДУ «Державний центр інноваційних біотехнологій». Цитотоксичність та генотоксичність оцінили на перещеплювальних культурах клітин ліній ST, PNT2 та PC3. Після внесення в середовище інкубації простатилену в концентраціях 0,04–10,0 мг/мл не спостерігалось генотоксичної дії на культури клітин за умов експозиції клітин із субстанцією протягом 24 годин. Простатилен пригнічує проліферацію нормальних і пухлинних культур клітин простати людини; нетоксична концентрація складає 0,60 мг/мл.
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Власних досліджень не проводилось.
4) канцерогенність:	Власних досліджень не проводилось.
довгострокові дослідження	Власних досліджень не проводилось.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Власних досліджень не проводилось.
додаткові дослідження	Власних досліджень не проводилось.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Нижче в цьому розділі наводяться результати власних досліджень.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	1. Вивчення гонадотоксичної дії простатилену у формі супозиторіїв ректальних дослідили на базі ДУ «Державний центр інноваційних біотехнологій». Досліди проведені на щурах самцях (n=24). Простатилен вводили ректально в дозі 850 мг/кг протягом одного періоду сперматогенезу (48 діб). На підставі результатів дослідження зроблено висновок, що препарат не мав токсичного впливу на сперматогенез у щурів самців. Отже не отримано доказів за гонадотоксичну дію простатилену. 2. Дослідження впливу простатилену у формі супозиторіїв ректальних на репродуктивну функцію щурів проведено на базі

	ДУ «Державний центр інноваційних біотехнологій». Використовували 30 статевозрілих тварин. Також у дослідженні було використано 90 інтактних статевозрілих фертильних щурів-самок для запліднення. Після рандомізації тваринам вводили ректально простатилен у дозі 840 мг/кг та плацебо протягом 60 діб (48 діб триває період сперматогенезу у щурів + 7–14 діб — період дозрівання сперматозоїдів у придатках сім'яників). За результатами дослідження виявлено тенденцію до позитивного впливу на здатність до зачаття при застосуванні простатилену у щурів самців. Оцінка показників, які характеризують ембріолетальну дію у інтактних самок, запліднених самцями, яким вводили простатилен, свідчить про відсутність будь-якого впливу на перебіг вагітності у самок. Таким чином, отримані дані дозволили зробити висновок про відсутність ембріолетальної дії у простатилену. За результатами оцінки показників, які характеризують тератогенну дію у щурів самок, запліднених самцями, яким вводили простатилен, не виявлено видимих вад розвитку у всіх плодів.
ембріотоксичність	Дослідження впливу простатилену у формі супозиторіїв ректальних на репродуктивну функцію щурів проведено на базі ДУ «Державний центр інноваційних біотехнологій». Використовували 30 статевозрілих тварин. Також у дослідженні було використано 90 інтактних статевозрілих фертильних щурів-самок для запліднення. Після рандомізації тваринам вводили ректально простатилен у дозі 840 мг/кг та плацебо протягом 60 діб (48 діб триває період сперматогенезу у щурів + 7–14 діб — період дозрівання сперматозоїдів у придатках сім'яників). За вищевказаних умов введення піддослідним тваринам препарат не впливав на перебіг вагітності самок, запліднених самцями, яким вводили простатилен. Також не виявлено видимих вад розвитку у всіх плодів.
пренатальна і постнатальна токсичність	Власних досліджень не проводилось.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Власних досліджень не проводилось.
б) місцева переносимість	Місцеву переносимість простатилену у формі супозиторіїв ректальних дослідили на базі ДУ «Державний центр інноваційних біотехнологій» на морських свинках самцях

	(n=6). Препарат вводили ректально впродовж 28 днів в дозі 300 мг/кг. Встановлено, що за умов повторних введень простатилен не призводить до місцевоподразнювальної дії.
7) додаткові дослідження токсичності:	Нижче в цьому розділі наводяться результати власних досліджень.
антигенність (утворення антитіл)	1. Імуногенність простатилену у формі супозиторіїв ректальних дослідили на базі ДУ «Державний центр інноваційних біотехнологій». Препарат вводили щурам лінії <i>Wistar</i> (n=10) ректально в дозах 300 мг/кг та 1500 мг/кг впродовж 28 дні. За ректального введення простатилен не спричиняв посилення імунної відповіді в організмі дослідних тварин у порівнянні із відповіддю тварин контрольної групи та не спричиняв негативного впливу на імунну систему. Результати імуноблотингу свідчать про відсутність імунореактивних зон на мембранах після їх обробки сироватками щурів, які тривалий час отримували простатилен. Отже антитіла не мали перехресної реактивності проти екстракту простати.
імунотоксичність	Визначення можливої імунотоксичної дії простатилену у формі супозиторіїв ректальних дослідили на базі ДУ «Державний центр інноваційних біотехнологій» на статевозрілих нелінійних мишах самцях (n=30). Досліджуваний препарат вводили в дозах 341 мг/кг та 3410 мг/кг ректально один раз на добу за одну годину до та протягом всього періоду імунізації (4 доби) до дня обліку результатів. Отримані дані свідчать про те, що простатилен при ректальному введенні чинить імуномодулювальну дію: стимулює гуморальну та пригнічує клітинну імунну відповідь мишей на введення антигену еритроцитів барана.
дослідження механізмів дії	Власних досліджень не проводилось.
лікарська залежність	Власних досліджень не проводилось.
токсичність метаболітів	Власних досліджень не проводилось.
токсичність домішок	Власних досліджень не проводилось.
інше	1. Сенсibiliзуючу дію простатилену у формі супозиторіїв ректальних дослідили на базі ДУ «Державний центр інноваційних біотехнологій» на морських свинках самцях (n=6). Сенсibiliзувальні властивості вивчали за здатністю викликати реакції гіперчутливості повільного типу за допомогою тесту «Кон'юнктивальна проба». На 10, 20 та 28-у добу після початку сенсibiliзації всім тваринам під верхнє повіко правого ока закапували по 1-й краплі простатилену у розведенні 1:1. Тварин

	було сенсibilізовано досліджуваним препаратом в умовнотерапевтичній добовій дозі 300 мг/кг шляхом ректального введення супозиторіїв протягом 28 днів. Згідно з отриманими результатами простатилен не викликав алергічних реакцій на слизовій оболонці ока тварин. 2. Сенсibilізуючу дію простатилену у формі супозиторіїв ректальних дослідили на базі ДУ «Державний центр інноваційних біотехнологій». Потенційні сенсibilізуючі властивості оцінювали за його здатністю викликати реакції гіперчутливості негайного типу (на моделі активної шкірної анафілаксії і в тесті непрямої дегрануляції мастоцитів) та повільного типу за допомогою тесту «Кон'юнктивальна проба». Експерименти проводили на 2-х видах тварин: морських свинках (n=54) (кон'юнктивальна проба та активна шкірна анафілаксія) та білих безпородних щурах (n=33) (реакція дегрануляції мастоцитів). Простатилен вводили щурам ректально в дозах 168 мг/кг та 840 мг/кг і морським свинкам у дозах 152 мг/кг та 760 мг/кг. Результати проведеного дослідження свідчать про відсутність сенсibilізуючих властивостей у простатилену у двох видів тварин. 3. В рамках власного дослідження пірогенності, проведеного а базі ДП «Науково-експертний фармакопейний центр» (сучасна назва — ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»), встановлено, що після введенні кролям простатилену в дозі 2 мг/кг (перевищує дозу для людини приблизно в 4,6 рази) у всіх кролів в різні періоди спостереження зареєстровано зниження ректальної температури тіла на 0,2–0,4°C. Поряд з цим, в одного кроля протягом 1 години після введення спостерігався пригнічений стан. Сума максимального підвищення температури у 3 кролів склала 0,5°C. При введенні розчину простатилену в дозі 1,3 мг/кг, що перевищує дозу для людини приблизно в 3 рази, явищ інтоксикації, зниження або підвищення індивідуальної температури на 0,5°C та більше не спостерігалось. Сума максимального підвищення температури у 3 кролів склала 0,6°C.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Таким чином, результати доклінічних досліджень свідчать, що простатилен може бути безпечним і ефективним для клінічного застосування.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА»,
Україна



(підпис)

Гоц Т. Ю.

(П. І. Б.)

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА»,
Україна

(підпис)

Гоц Т. Ю.

(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)	ВІТАПРОСТ ФОРТЕ, супозиторії ректальні
2. Заявник	ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА», Україна
3. Виробник	ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА», Україна
4. Проведені дослідження:	так ні ☒
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	«Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)», відома діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	так ні ☒ якщо ні, обґрунтувати Це лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), який містить відому діючу речовину. Згідно з вимогами «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 МОЗ України № 460 від 23.07.2015, дані власних клінічних випробувань не вимагаються. Матеріали Модуля 5 містять докладні бібліографічні клінічні дані для підтвердження ефективності та безпеки розробленого лікарського засобу.
6. Фаза клінічного випробування	Не застосовано.
7. Період проведення клінічного випробування	Не застосовано.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Не застосовано.
9. Кількість досліджуваних	Не застосовано.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Не застосовано.
11. Дизайн клінічного випробування	Не застосовано.
12. Основні критерії включення	Не застосовано.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Не застосовано.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовано.
15. Супутня терапія	Не застосовано.
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовано.
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовано.
18. Статистичні методи	Не застосовано.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Не застосовано.
20. Результати ефективності	Не застосовано.
21. Результати безпеки	Не застосовано.
22. Висновок (заклучення)	Не застосовано.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА»,
Україна



(підпис)

Гол Т. Ю.

(П. І. Б.)