

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):	Джокер
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
2) проведені дослідження <div style="text-align: center;">так ●ні якщо ні, обґрунтувати</div> <p>Реєстраційні досьє на гібридні лікарські засоби містять лише посилання на результати доклінічних досліджень</p>	
2. Фармакологія:	Посилання на літературні джерела
1) первинна фармакодинаміка	Посилання на літературні джерела
2) вторинна фармакодинаміка	Посилання на літературні джерела
3) фармакологія безпеки	Посилання на літературні джерела
4) фармакодинамічні взаємодії	Посилання на літературні джерела
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Посилання на літературні джерела
2) всмоктування	Посилання на літературні джерела
3) розподіл	Посилання на літературні джерела
4) метаболізм	Посилання на літературні джерела

5) виведення	Посилання на літературні джерела
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Посилання на літературні джерела
7) інші фармакокінетичні дослідження	Посилання на літературні джерела
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Посилання на літературні джерела
2) токсичність у разі повторних введень	Посилання на літературні джерела
3) генотоксичність: in vitro	Посилання на літературні джерела
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Посилання на літературні джерела
4) канцерогенність:	Посилання на літературні джерела
довгострокові дослідження	Посилання на літературні джерела
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Посилання на літературні джерела
додаткові дослідження	Посилання на літературні джерела
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Посилання на літературні джерела
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Посилання на літературні джерела
ембріотоксичність	Посилання на літературні джерела
пренатальна і постнатальна токсичність	Посилання на літературні джерела
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Посилання на літературні джерела
6) місцева переносимість	Посилання на літературні джерела
7) додаткові дослідження токсичності:	Посилання на літературні джерела

антигенність (утворення антитіл)	Посилання на літературні джерела
імунотоксичність	Посилання на літературні джерела
дослідження механізмів дії	Посилання на літературні джерела
лікарська залежність	Посилання на літературні джерела
токсичність метаболітів	Посилання на літературні джерела
токсичність домішок	Посилання на літературні джерела
інше	Посилання на літературні джерела
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Посилання на літературні джерела

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

 (підпис)

Галецька В.Г.
(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)	Джокер
2. Заявник	Альпен Фарма АГ
3. Виробник	1) Виробництво, первинне та вторинне пакування та випуск серії готового лікарського засобу - ЕДЕФАРМ, С.Л. 2) Контроль якості та випуск серії готового лікарського засобу - ФАРМАЛІДЕР, С.А. 3) Мікробіологічний контроль - БІОЛАБ, С.Л.
4. Проведені дослідження:	● так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<u>Повна назва:</u> Рандомізоване перехресне клінічне дослідження з біоеквівалентності двох пероральних препаратів після введення одноразової дози здоровим добровольцям в умовах голодування <u>Код протоколу:</u> FMLD-SINGAPUR_2-27/ <u>Номер EudraCT:</u> 2015-001168-20
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	10.04.2015 по 29.04.2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія
9. Кількість досліджуваних	запланована:36 фактична:36

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Мета дослідження:</u> провести фармакокінетичний аналіз двох різних дозувань силденафілу, що вводяться у вигляді однієї дози.</p> <p><u>Первинна ціль:</u> основними завданнями є виявлення відносної біодоступності досліджуваного складу силденафілу по відношенню до іншого складу, взятого у якості випробуваного, а також встановлення їх біоеквівалентності.</p> <p><u>Вторинна ціль:</u> оцінка безпеки двох лікарських засобів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване перехресне клінічне дослідження з біоеквівалентності двох пероральних препаратів після введення одноразової дози здоровим добровольцям в умовах голодування
12. Основні критерії включення	<p>Процедура дослідження не проводилася доти, доки суб'єкт дав свою письмову згоду, яка повинна містити його підпис, ім'я та прізвище.</p> <p><u>Основні критерії для включення:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Суб'єкти чоловічої статі, які, отримавши інформацію про дизайн, цілі проекту, можливі ризики, які можуть бути як наслідок, і те, що вони можуть відмовитись співпрацювати в будь-який час, дають свою письмову згоду на участь у дослідженні . 2. У віці від 18 до 55 років. 3. Суб'єкти, вільні від органічних або психічних умов. 4. Медичні записи та медичне обстеження в нормі. 5. Немає клінічно значущих порушень гематології, біохімії, серології (Ag HBs, антитіла до HС, антитіла до ВІЛ) та аналізів сечі. 6. Життєві ознаки та електрокардіограма в нормі.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Джокер, суспензія оральна, по 25 мг/мл для перорального застосування
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Віагра® 50 мг, таблетки вкриті плівковою оболонкою для перорального застосування
15. Супутня терапія	Відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	1. Визначений: АЕ можна класифікувати як визначений, якщо дотримуватися часову послідовність після вживання лікарських засобів або в якій встановлено токсичний рівень лікарського засобу в рідинах або тканинах організму, після визнаної реакції на

	<p>підозрюваний лікарський засіб та був підтверджений поліпшенням при відміні лікарського засобу та повторному прийомі.</p> <p>2. Ймовірний: АЕ можна класифікувати як ймовірний, що зв'язаний з лікарським засобом, якщо його терміни зв'язані з прийомом досліджуваного лікарського засобу, якщо це відомий ефект лікарського засобу і якщо він малоімовірний або значно менш ймовірний за іншою причиною.</p> <p>3. Можливий: АЕ можна класифікувати як можливо зв'язаний з лікарським засобом, якщо його терміни чітко пов'язані з прийомом досліджуваного лікарського засобу, а альтернативна причина є такою ж чи меншою ймовірністю, ніж можливе відношення до досліджуваного препарату.</p> <p>4. Малоімовірний: зв'язок між АЕ та лікарським засобом малоімовірний, якщо його терміни не пов'язані з прийомом лікарського засобу та / або є ймовірніша альтернативна причина.</p> <p>5. Непов'язаний: АЕ класифікується як не пов'язаний з досліджуваним лікарським засобом, якщо це пов'язано з основним або одночасним станом або це є наслідком дії іншого лікарського засобу і терміни його дії не пов'язані з прийомом досліджуваного лікарського засобу.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Біоеквівалентність між Sildenafil (Farmalider) та Viagra® була продемонстрована для AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} та C_{max}, оскільки 90 % довірчий інтервал для відповідних середніх співвідношень повністю містилися у заздалегідь визначеному діапазоні прийняття біоеквівалентності 80,00-125,00. Середній T_{max} для Sildenafil (Farmalider) становив 1 год, а для Viagra® - 0,75 год, аналогічний діапазон: 0,33-2,0 год для Sildenafil (Farmalider) та 0,33 - 5,0 год для Viagra®. Коефіцієнт коливання в середині предмету становив 16,85 % для AUC і 28,36 % для C_{max}.</p>
18. Статистичні методи	<p>Кінетичний аналіз даних Sildenafil (Farmalider) проводили за непередметною моделлю. Виходячи з цього наближення, з кінцевих точок кривої концентрація-час були обчислені константа вилучення, AUC та кліренс, безпосередньо отримані дані T_{max} та C_{max}. Був присутній ефект періоду для C_{max}, але не послідовність чи ефект лікування. Показано, що Sildenafil (Farmalider) є біоеквівалентним Viagra®, оскільки 90 % довірчі інтервали для AUC та C_{max} силденафілу знаходилися в межах 80,00-125,00.</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіча стать віком від 18-55 років.
20. Результати ефективності	<p>Профілі концентрації та часу були дуже схожими для двох дозувань силденафілу. Межа кількісного визначення аналітичного методу визначення силденафілу була встановлена на рівні 2 нг/мл. Концентрації, нижчі за межі кількісного визначення, у кінетичному та статистичному аналізі розглядалися як нульові. Перед введенням дози у всіх суб'єктів плазмової концентрації були нижче LOQ (2 нг/мл).</p> <p><u>2. Кінетичні параметри силденафілу</u></p> <p>Всі фармакокінетичні параметри, отримані на основі модельного підходу, були подібними до раніше описаних у літературі та показали подібні результати для двох рецептур. В середньому, термінальний період напіввиведення обчислювали приблизно 2,48 години (діапазон між 1,29 та 5,54 год) для обох лікарських засобів, що відповідає опублікованим результатам для силденафілу. Отже, засоби первинних кінцевих показників для дослідження біоеквівалентності аналогічні після Sildenafil Farmalider та після Viagra®: різниці становлять 4,24 % у AUC_{0-t} та 3,11 % у C_{max} щодо Viagra®. Був ефект періоду для C_{max}, але не послідовність чи ефект лікування. Була висока міжпредметна мінливість у C_{max} та AUC після двох дозувань, та в двох дозуваннях були схожі (коефіцієнт коливання 50,03 % для C_{max} і 43,99 % для AUC_{0-t} після Sildenafil Farmalider, і 47,03 % і 36,34 % після Viagra® відповідно).</p>
21. Результати безпеки	<p>Усі добровольці виконували вимоги щодо участі у випробуванні, і не виявлено клінічно значущих аномалій при фізичному дослідженні, аналітичних результатах, ЕКГ або особистих попередниках. Фізичні дослідження та аналізи сечі та крові (гемограма та біохімія сироватки крові) були включені до контролю безпеки. Не виявлено клінічно значущих клінічних чи аналітичних змін. І частота, і інтенсивність побічних явищ, повідомлених протягом періоду дослідження, відповідають етикетці препарату силденафілу та результатам інших досліджень у здорових добровольців і не передбачають відмінностей між досліджуваними та референтними препаратами. Частота побічних явищ, що вважаються можливими або ймовірно пов'язаними з лікуванням (побічні реакції), була однаковою між обома лікарськими засобами. В</p>

	цілому системна переносимість виявилася порівнянню для двох продуктів.
22. Висновок (заключення)	<ol style="list-style-type: none">1. Фармакокінетичні параметри для двох лікарських засобів силденафілу, отримані в цьому дослідженні, аналогічні тим, які вже опубліковані в літературі.2. Показано, що Sildenafil (Farmalider) є біоеквівалентним лікарському засобу для перорального застосування Viagra®, при одноразовій дозі 50 мг в умовах голодування.3. Загальний рівень побічних реакцій, а також профіль безпеки були порівнянні між двома дозуваннями.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Галецька В.Г.
(П. І. Б.)