

## Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Сілдекс, таблетки жувальні, по 50 мг та 100 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з продукції «in bulk»				
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/>	так	<input checked="" type="checkbox"/>	ні	якщо «ні», обґрунтувати
<p>У відповідності з Порядком 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 затвердженим Наказом Міністерства охорони здоров'я України 26.08.2005 № 426 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України 23.07.2015 № 460), лікарський засіб є генеричним та не потребує проведення власних доклінічних досліджень ефективності та нешкідливості.</p>					
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	У відповідності з Порядком 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 затвердженим Наказом Міністерства охорони здоров'я України 26.08.2005 № 426 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України 23.07.2015 № 460), лікарський засіб є генеричним та не потребує проведення власних доклінічних досліджень ефективності та нешкідливості.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 _____ (підпис) Здаревська Ю.М. _____ (П. І. Б.)

## ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Сілдекс, таблетки жувальні, по 50 мг та 100 мг
2. Заявник	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»
3. Виробник	«Genepharma SA», Греція
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, збалансоване перехресне з двома періодами і двома послідовностями дослідження з вивчення біоеквівалентності Sildenafil 100 мг таблетки жувальні виробництва Genepharma S.A, Greece з VIAGRA® 100 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою виробництва Pfizer Limited, UK, у здорових дорослих чоловіків натще. Код КД ARL/10/216
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність
7. Період проведення клінічного випробування	15.07.10-24.07.10 I період 15.07.10 – 17.07.10 II період 22.07.10 – 24.07.10
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія.
9. Кількість досліджуваних	Всього було заплановано 28 здорових добровольців, усі 28 суб'єктів завершили клінічну фазу дослідження їх дані були проаналізовані, і на основі отриманих даних були зроблені статистичні висновки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основна мета:</u> оцінити біоеквівалентність досліджуваного препарату: Sildenafil 100 мг таблетки жувальні виробництва Genepharma S.A., Greece та референтного препарату VIAGRA® 100 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою, виробництва Pfizer Limited, UK, в умовах натще в здорових, дорослих, чоловіків за допомогою рандомізованого перехресного дослідження. <u>Вторинна мета:</u> контроль безпеки та переносимості одноразової дози таблеток Sildenafil 100 мг у здорових, дорослих, чоловіків.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, збалансоване перехресне з двома періодами і двома послідовностями, одноразовою дозою.
12. Основні критерії включення	1. Чоловіки у віці від 18 до 55 років 2. Індекс маси тіла (ІМТ) 18,5 кг/м <sup>2</sup> – 30 кг/м <sup>2</sup> . 3. Суб'єкти, що мають результати медичного огляду, фізикального обстеження, вимірювання вітальних показників (артеріальний тиск, пульс, частота дихання, температура тіла) у межах норми. 4. Суб'єкти що мають клінічно прийнятні результати гемограми, біохімічного аналізу крові, аналізу сечі, ЕКГ у 12-ти відведеннях та рентгенограми грудної клітки, скринінгу інфекційних захворювань (ВІЛ, гепатит В, С).

	<p>5. Готовність дотримуватися вимог протоколу, про що свідчить підписана інформована згода.</p> <p>6. Підтвердження та згода не вживати звіробій, або будь-які ліки що включають вітаміни та мінерали, за 14 днів до дослідження і в ході дослідження.</p> <p>7. Відсутність в анамнезі алкоголізму та ознак алкоголізму.</p> <p>8. Відсутність доказів прийому бензодіазепінів та барбітуратів за місяць до початку дослідження, або використання інших заборонених наркотичних засобів за 6 місяців до початку дослідження.</p> <p>9. Здоровий доброволець не палить.</p> <p>10. Відсутність в анамнезі зловживання алкоголем.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><b>Досліджуваний лікарський засіб (А):</b> Sildenafil 100 мг таблетки жувальні виробництва Генерфарм S.A, Греєсе.</p> <p><b>Спосіб застосування:</b> 1 x 100 мг таблетка для прийому всередину (розжовувати) без води, натще. Тривалість дослідження становила 10 днів, включаючи період відмивання 07 днів.</p> <p><b>Сила дії:</b> Кожна таблетка містить 100 мг силденафілу.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><b>Референтний препарат (В)</b> VIAGRA® 100 мг таблетки, покриті плівковою оболонкою виробництва Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Poce-sur-Cisse, France, дистриб'ютор: Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom.</p> <p><b>Спосіб застосування:</b> 1 x 100 мг таблетка перорально з 240 мл води кімнатної температури, натще. Тривалість дослідження становила 10 днів, включаючи період відмивання 07 днів.</p> <p><b>Сила дії:</b> Кожна таблетка містить 100 мг силденафілу</p>
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінку біоеквівалентності проводили шляхом порівняння фармакокінетичних параметрів тестового препарату Sildenafil 100 мг, таблетки жувальні та референтного препарату VIAGRA® (Sildenafil) 100 мг, таблетки вкриті плівковою оболонкою.</p> <p>Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90 % довірчий інтервал для відношень середніх геометричних значень <math>AUC_{0-t}</math> і <math>C_{max}</math> знаходяться в межах 80,00 %-125,00 % для Sildenafil.</p> <p>Дані для N-desmethylsildenafil розглядалися лише як підтримуючі дані.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки була заснована на результатах реєстрація побічних реакцій/побічних явищ, фізикального обстеження, вітальних та лабораторних даних.
18. Статистичні методи	Було виконано дисперсійний аналіз логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-inf}$ . Для оцінки біоеквівалентності було розраховано два

	односторонні 90% довірчі інтервали для відношення середніх геометричних $C_{max}$ і $AUC_{0-t}$ тестового та референтного препаратів. $T_{max}$ оцінювали за допомогою непараметричного критерію Уїлкоксона. Весь фармакокінетичний та статистичний аналіз було виконано за допомогою SAS® (Version 9.2).																						
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові дорослі чоловіки у віковому діапазоні 19-38 років; індекс маси тіла (ІМТ) в діапазоні від 18,67 до 25,69 кг/м <sup>2</sup>																						
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичний та статистичний аналіз був проведений за даними 28 суб'єктів для Sildenafil. Фармакокінетичний аналіз був проведений за даними 28 суб'єктів для N- desmethylsildenafil.</p> <p>Таблиця геометричних середніх значень і 90% довірчого інтервалу для Sildenafil (N = 28).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="2">*Середні геометричні</th> </tr> <tr> <th>ДЛЗ (А)</th> <th>Референтний (В)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math></td> <td>2171.46</td> <td>2179.29</td> </tr> <tr> <td><math>C_{max}</math></td> <td>508.71</td> <td>549.39</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">% відношення</th> <th colspan="2">90 % довірчий інтервал логарифмічно трансформованих параметрів</th> </tr> <tr> <th>Нижня межа</th> <th>Верхня межа</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A/B</td> <td>92.2396</td> <td>107.6357</td> </tr> <tr> <td>92.5956</td> <td>82.7038</td> <td>103.6704</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	*Середні геометричні		ДЛЗ (А)	Референтний (В)	$AUC_{0-t}$	2171.46	2179.29	$C_{max}$	508.71	549.39	% відношення	90 % довірчий інтервал логарифмічно трансформованих параметрів		Нижня межа	Верхня межа	A/B	92.2396	107.6357	92.5956	82.7038	103.6704
Параметри	*Середні геометричні																						
	ДЛЗ (А)	Референтний (В)																					
$AUC_{0-t}$	2171.46	2179.29																					
$C_{max}$	508.71	549.39																					
% відношення	90 % довірчий інтервал логарифмічно трансформованих параметрів																						
	Нижня межа	Верхня межа																					
A/B	92.2396	107.6357																					
92.5956	82.7038	103.6704																					
21. Результати безпеки	<p>Всього було зареєстровано 12 (дванадцять) побічних явищ протягом клінічної фази дослідження. Десять (10) побічних явищ були передбачувані і безумовно пов'язані з досліджуваним препаратом, та два (02) побічних явища були непередбачувані та не пов'язані з досліджуваним препаратом.</p> <p>Усі побічні явища були легкої тяжкості та були вирішені необхідними відповідними заходами. Жодних серйозних побічних явищ протягом обох періодів дослідження не спостерігалось.</p>																						
22. Висновок (заключення)	На основі статистичного аналізу Sildenafil зроблено висновок, що досліджуваний препарат Sildenafil, таблетки жувальні 100 мг є біоеквівалентним референтному препарату VIAGRA® (Sildenafil) 100 мг за швидкістю та ступенем абсорбції в умовах натще.																						

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
 (підпис)  
 Здаревська Ю.М.  
 (П. І. Б.)