

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	Генеричний лікарський засіб					
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	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Пакування з in bulk виробника «Genepharma SA», Греція)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з продукції «in bulk»
5. Повна назва клінічного випробування, кодований 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 ² – 30 кг/м ² . 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,

	<p>гепатит В, С).</p> <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>Досліджуваний лікарський засіб (А): Sildenafil 100 мг таблетки жувальні виробництва Genepfarm S.A, Greece.</p> <p>Спосіб застосування: 1 x 100 мг таблетка для прийому всередину (розжовувати) без води, натще. Тривалість дослідження становила 10 днів, включаючи період відмивання 07 днів.</p> <p>Сила дії: Кожна таблетка містить 100 мг силденафілу.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Референтний препарат (В) 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>Спосіб застосування: 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>Сила дії: 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 AUC_{0-t} і C_{max} 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 ²																						
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>AUC_{0-t}</td> <td>2171.46</td> <td>2179.29</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</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>А/В</td> <td>92.2396</td> <td>107.6357</td> </tr> <tr> <td>99.6408</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	А/В	92.2396	107.6357	99.6408	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																					
А/В	92.2396	107.6357																					
99.6408	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.)