

## ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Сілдекс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг та 100 мг
2. Заявник	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»
3. Виробник	«Genepharm 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, перехресне з двома періодами і двома послідовностями дослідження з вивчення біоеквівалентності Sildenafil 100 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою виробництва Genepharm S.A., Greece з VIAGRA® 100 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою виробництва Pfizer Limited, UK, у здорових дорослих чоловіків натще. Код КД ARL/10/173
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність
7. Період проведення клінічного випробування	26.04.10-05.05.10 I період 26.04.10 – 28.04.10 II період 03.05.10 – 05.05.10
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія.
9. Кількість досліджуваних	Всього було заплановано 40 здорових добровольців. 38 суб'єктів закінчили 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 вкриті плівковою оболонкою виробництва Genepharm 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 Sildenafil 100 мг таблеток вкритих плівковою оболонкою у здорових, дорослих, чоловіків.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, 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,

	<p>ЕКГ у 12-ти відведеннях та рентгенограми грудної клітки, скринінгу інфекційних захворювань (ВІЛ, 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><b>Досліджуваний лікарський засіб (А):</b> Sildenafil 100 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою, виробництва Genepharm S.A, Greece.</p> <p><b>Спосіб застосування:</b> 1 x 100 мг таблетка перорально з 240 мл 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<sup>®</sup> 100 мг таблетки, вкриті 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 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 вкриті плівковою оболонкою та референтного препарату VIAGRA<sup>®</sup> 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

	<p><math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math>. Для оцінки біоеквівалентності було розраховано два односторонні 90% довірчі інтервали для відношення середніх геометричних <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-inf}</math> досліджуваного та референтного препаратів. <math>T_{max}</math> оцінювали за допомогою непараметричного критерію Уїлкоксона. Весь фармакокінетичний та статистичний аналіз було виконано за допомогою SAS® (Version 9.2).</p>																															
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Здорові дорослі чоловіки у віковому діапазоні 18-43 років; індекс маси тіла (ІМТ) в діапазоні від 18,51 до 26,96 кг/м<sup>2</sup></p>																															
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичний та статистичний аналіз був проведений за даними 38 суб'єктів для Sildenafil. Фармакокінетичний аналіз був проведений за даними 38 суб'єктів для N- desmethylsildenafil.</p> <p>Таблиця геометричних середніх значень і 90% довірчого інтервалу для Sildenafil (N = 38).</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-inf}</math></td> <td>2251.69</td> <td>2214.44</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math></td> <td>2147.89</td> <td>2110.03</td> </tr> <tr> <td><math>C_{max}</math></td> <td>627.02</td> <td>630.38</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></td> <td></td> </tr> <tr> <td>101.6819</td> <td>95.5962</td> <td>108.1550</td> </tr> <tr> <td>101.7946</td> <td>95.6012</td> <td>108.3891</td> </tr> <tr> <td>99.4670</td> <td>89.8184</td> <td>110.1520</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	*Середні геометричні		ДЛЗ (А)	Референтний (В)	$AUC_{0-inf}$	2251.69	2214.44	$AUC_{0-t}$	2147.89	2110.03	$C_{max}$	627.02	630.38	% відношення	90 % довірчий інтервал логарифмічно трансформованих параметрів		Нижня межа	Верхня межа	A/B			101.6819	95.5962	108.1550	101.7946	95.6012	108.3891	99.4670	89.8184	110.1520
Параметри	*Середні геометричні																															
	ДЛЗ (А)	Референтний (В)																														
$AUC_{0-inf}$	2251.69	2214.44																														
$AUC_{0-t}$	2147.89	2110.03																														
$C_{max}$	627.02	630.38																														
% відношення	90 % довірчий інтервал логарифмічно трансформованих параметрів																															
	Нижня межа	Верхня межа																														
A/B																																
101.6819	95.5962	108.1550																														
101.7946	95.6012	108.3891																														
99.4670	89.8184	110.1520																														
21. Результати безпеки	<p>Всього під час дослідження було зареєстровано двадцять два (22) побічних явища легкої та середньої тяжкості, .</p> <p>П'ятнадцять (15) побічних явищ були передбачувані і безумовно пов'язані з досліджуваним препаратом, одне (01) побічне явище було передбачуване і ймовірно пов'язане з досліджуваним препаратом, та шість (06) побічних явищ були непередбачувані і не пов'язані з досліджуваним препаратом.</p> <p>Усі побічні явища закінчились без ускладнень.</p> <p>Жодних серйозних побічних явищ протягом обох періодів дослідження не спостерігалось.</p>																															
22. Висновок (заключення)	<p>На основі статистичного аналізу Sildenafil зроблено висновок, що досліджуваний препарат (А) Sildenafil 100 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою є біоеквівалентним референтному препарату (В) VIAGRA® 100 мг за швидкістю та ступенем абсорбції за умов натще.</p>																															

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

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

## Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Сілдекс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 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.)