



## Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<b>СЕВЕЛАМЕР САШЕ-ВІСТА, порошок для оральної суспензії по 2,4 г</b>				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб згідно з пунктом 2 (підпунктом 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
2) проведені дослідження	о	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
<p>Обґрунтування: Відповідно до вимог розділу III 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 (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426 [зі змінами, чинна редакція]) доклінічні дослідження не вимагаються. Токсикологічні та фармакологічні випробування описані у 4 модулі реєстраційного досьє з використанням наукових літературних джерел.</p>					
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	Згідно літературних джерел				
2) вторинна фармакодинаміка	Згідно літературних джерел				
3) фармакологія безпеки	Згідно літературних джерел				
4) фармакодинамічні взаємодії	Згідно літературних джерел				
3. Фармакокінетика:					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Згідно літературних джерел				
2) всмоктування	Згідно літературних джерел				
3) розподіл	Згідно літературних джерел				
4) метаболізм	Згідно літературних джерел				
5) виведення	Згідно літературних джерел				
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Згідно літературних джерел				
7) інші фармакокінетичні дослідження	Згідно літературних джерел				
4. Токсикологія:					
1) токсичність у разі одноразового введення	Згідно літературних джерел				

2) токсичність у разі повторних введень	Згідно літературних джерел
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Згідно літературних джерел
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Згідно літературних джерел
4) канцерогенність:	Згідно літературних джерел
довгострокові дослідження	Згідно літературних джерел
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Згідно літературних джерел
додаткові дослідження	Згідно літературних джерел
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Згідно літературних джерел
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Згідно літературних джерел
ембріотоксичність	Згідно літературних джерел
пренатальна і постнатальна токсичність	Згідно літературних джерел
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Згідно літературних джерел
6) місцева переносимість	Згідно літературних джерел
7) додаткові дослідження токсичності:	Згідно літературних джерел
антигенність (утворення антитіл)	Згідно літературних джерел
імунотоксичність	Згідно літературних джерел
дослідження механізмів дії	Згідно літературних джерел
лікарська залежність	Згідно літературних джерел
токсичність метаболітів	Згідно літературних джерел
токсичність домішок	Згідно літературних джерел
інше	Згідно літературних джерел
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	-
Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення)	 (підпис) Гуровська М.М. (П. І. Б.)

## Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>СЕВЕЛАМЕР САШЕ-ВІСТА, порошок для оральної суспензії по 2,4 г</b>			
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія			
3. Виробник	СІНТОН ХІСПАНІЯ, С.А., Іспанія <i>(Виробництво готової лікарської форми, первинна та вторинна упаковка, контроль серії, випуск серії),</i> ІТЕСТ плюс, с.р.о., Чеська Республіка <i>(Контроль якості (мікробіологічний));</i> ІТЕСТ плюс, с.р.о., Чеська Республіка <i>(Контроль якості (мікробіологічний));</i> Квінта - Аналітіка с.р.о., Чеська Республіка <i>(Контроль якості (фізико-хімічний))</i>			
4. Проведені дослідження:	✓	так	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб згідно з пунктом 2 (підпунктом 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460: «У разі якщо лікарський засіб не підпадає під визначення генеричного лікарського засобу, ..., або якщо його біоеквівалентність не може бути продемонстрована дослідженнями біодоступності...» Оскільки <i>севеламер</i> не всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, звичайне порівняльне фармакокінетичне дослідження (тобто дослідження біодоступності) для демонстрації біоеквівалентності неможливе. Тому для підтвердження еквівалентності були проведені дослідження еквівалентності <i>in vitro</i> з використанням досліджень зв'язування фосфатів: 1. Дослідження рівноваги <i>in vitro</i> Севеламеру карбонату 2,4 г, порошок для оральної суспензії, методом ІС; 2. Кінетичні дослідження <i>in vitro</i> Севеламеру карбонату 2,4 г, порошок для оральної суспензії, методом ІС.			
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	-			
6. Фаза клінічного випробування	-			
7. Період проведення клінічного випробування	-			

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	-
9. Кількість досліджуваних	-
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	-
11. Дизайн клінічного випробування	-
12. Основні критерії включення	-
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	-
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	-
17. Критерії оцінки безпеки	-
18. Статистичні методи	-
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	-
20. Результати ефективності	-
21. Результати безпеки	-
22. Висновок (заклучення)	-
Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис)  <b>Гуровська М.М.</b>  (П. І. Б.)</p>

## Звіт про клінічне випробування


1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>СЕВЕЛАМЕР САШЕ-ВІСТА, порошок для оральної суспензії по 2,4 г</b>			
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія			
3. Виробник	СІНТОН ХІСПАНІЯ, С.А., Іспанія (Виробництво готової лікарської форми, первинна та вторинна упаковка, контроль серії, випуск серії), ІТЕСТ плюс, с.р.о., Чеська Республіка (Контроль якості (мікробіологічний)); ІТЕСТ плюс, с.р.о., Чеська Республіка (Контроль якості (мікробіологічний)); Квінта - Аналітика с.р.о., Чеська Республіка (Контроль якості (фізико-хімічний))			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб згідно з пунктом 2 (підпунктом 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460			
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, багатодозове, перехресне дослідження для оцінки безпеки та еквівалентності контролю фосфату в сироватці нової таблетованої форми Севеламеру карбонату порівняно з Renvela® у пацієнтів із хронічною хворобою нирок, які перебувають на гемодіалізі. СТ.SVL.PD.10.001 / CSY11001			
6. Фаза клінічного випробування	III фаза			
7. Період проведення клінічного випробування	06.06.2012 – 03.01.2013			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Болгарія			
9. Кількість досліджуваних	Переглянуто: 124 Рандомізовано: 93 Вибули після рандомізації: 2 Оцінено: - повний набір аналізів: 93 - за набір протоколів: 90			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою дослідження було оцінити безпеку та переносимість Севеламеру карбонату (SVL) Synthon порівняно з			

	<p>таблетками Renvela® (Genzyme) у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) на гемодіалізі на основі оцінки частоти побічних реакцій і серйозних побічних реакцій, а також дотримання режиму лікування.</p> <p>Вторинною метою дослідження було довести еквівалентність перорального тестового препарату, що містить Севеламеру карбонат 800 мг у порівнянні з Renvela® щодо контролю вмісту фосфору в сироватці крові у пацієнтів із хронічною хворобою нирок, які перебувають на гемодіалізі.</p> <p>Дослідницька мета дослідження полягала в тому, щоб отримати додаткову інформацію про переносимість досліджуваного продукту на основі оцінки життєво важливих ознак і лабораторних параметрів (гематології та біохімії).</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, багаторазове, перехресне
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пацієнти європеїдної раси віком від 18 років. Жінки дітородного віку повинні мати негативний сироватковий тест на вагітність безпосередньо перед початком дослідження та відповідати критеріям прийнятного контролю за народжуваністю (див. пункт 8.2), або пацієнтки повинні бути або в постменопаузі протягом <math>\geq 1</math> року, або піддані хірургічній стерилізації.</li> <li>2. Стабільний підтримуючий гемодіаліз щодо частоти (2 або 3 рази на тиждень) і параметрів діалізу (наприклад, середня тривалість, тип діалізатора) протягом щонайменше 3 місяців.</li> <li>3. Тривалість життя не менше 12 місяців</li> <li>4. Під час скринінгу пацієнтів, які раніше не отримували терапію фосфатзв'язуючими речовинами, або після 2-тижневого вимивання для пацієнтів, які попередньо отримували терапію фосфатзв'язуючими речовинами: сироватка фосфор <math>\geq 1,78</math> ммоль/л (<math>\geq 5,5</math> мг/дл)</li> <li>5. Інтактний паратиреоїдний гормон (іPTH) <math>\leq 87</math> пмоль/л (<math>\leq 800</math> пг/мл)</li> <li>6. Пацієнти на стабільній дієті та готові дотримуватися стабільної дієти.</li> <li>7. Пацієнти, здатні слідувати інструкціям дослідження та, ймовірно, будуть відвідувати та проходити всі необхідні візити.</li> </ol>

	8. Письмова інформована згода пацієнта.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Севеламеру карбонат, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 800 мг Спосіб застосування: перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Renvela®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 800 мг Спосіб застосування: перорально
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність: - зважене за часом середнє значення концентрації фосфору в сироватці крові (визначається за 4 вимірюваннями протягом останніх 2 тижнів кожного 8-тижневого періоду подвійного сліпого лікування) після лікування досліджуваним і референтним препаратом.
17. Критерії оцінки безпеки	Первинна кінцева точка: - частота побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням, і відсоток суб'єктів, які вибули через побічні реакції. Вторинні кінцеві точки: а) клінічно значущі зміни життєво важливих ознак від вихідного рівня до кінця лікування б) клінічно значущі зміни в лабораторних параметрах безпеки (гематології та біохімії) від вихідного рівня до кінця лікування
18. Статистичні методи	<i>Безпека</i> Безпека та переносимість оцінювалися за побічними реакціями та відсотком суб'єктів, які припинили дослідження через побічні реакції. Зведені статистичні дані були надані відповідно до лікування. Порівняння між методами лікування проводили за допомогою відповідних статистичних моделей. Офіційне тестування не проводилося. Також надаються індивідуальні списки пацієнтів із детальним описом побічних реакцій. Аналіз базувався на популяції безпеки. <i>Ефективність</i> Статистичною метою цього випробування було довести еквівалентність досліджуваного продукту порівняно з референтним (Renvela®) щодо вторинної кінцевої точки ефективності. Дані зваженого за часом середнього значення концентрації фосфору в сироватці крові (визначена за 4

	<p>вимірюваннями протягом останніх 2 тижнів кожного 8-тижневого періоду подвійного сліпого лікування) перед аналізом була перетворена в природний логарифм. Різниця в середніх значеннях і 90% довірчий інтервал для різниці в середніх значеннях логарифмічної трансформації концентрації фосфору в сироватці крові між Севеламеру карбонат (SVL) Synthon і Renvela була розрахована за допомогою відповідної моделі ANOVA для перехресного аналізу з двома курсами лікування, двома періодами та двома послідовностями.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>-</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Середнє значення концентрації фосфору в сироватці крові, зважене за часом (визначене на основі 4 вимірювань протягом останніх 2 тижнів кожного 8-тижневого періоду подвійного сліпого лікування) після лікування тестовим і референтним препаратами:</p> <p>Не було помітної різниці в середніх значеннях концентрації фосфору в сироватці між Севеламеру карбонатом (SVL) Synthon і Renvela (<math>1,69 \pm 0,37</math> ммоль/л проти <math>1,71 \pm 0,35</math> ммоль/л). 90% довірчий інтервал для середніх співвідношень концентрації фосфору в сироватці (SVL/Renvela) був між 0,9522 - 1,0161 і, отже, в межах еквівалентності 0,80-1,25. Таким чином, доведено еквівалентність обох продуктів з огляду на контроль концентрації фосфору в сироватці крові. Аналіз базується на популяції за протоколом. Цей результат, отриманий для кожного набору протоколів, подібний до результату, отриманого для повного набору аналізу.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Частота побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням, і відсоток суб'єктів, які вибули через побічні реакції:</p> <p>Загалом під час подвійної сліпої фази виникло 26 побічних реакцій: про 12 побічних реакцій було повідомлено під час лікування досліджуваним продуктом і 14 побічних реакцій під час лікування референтним. П'ять побічних реакцій у 4 пацієнтів були зареєстровані як серйозні, усі отримували лікування референтним препаратом. Жодна побічна реакція не була</p>



	<p>оцінена як пов'язана із досліджуваним препаратом. Одна серйозна побічна реакція (трансплантація) призвела до остаточної відміни досліджуваного препарату.</p> <p>Загалом 2 пацієнти були виключені через побічну реакцію: один пацієнт мав трансплантацію, а один пацієнт страждав від діареї. Відсоток суб'єктів, виключених через побічні реакції, становить 1,1% для тестової групи та 1,1% для контрольної групи.</p> <p>Жодних клінічно значущих змін життєво важливих ознак (артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і температури тіла) від вихідного рівня до кінця лікування не спостерігалось в обох групах лікування. Відмінностей між досліджуваним і референтним препаратом не виявлено.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Оцінка первинної кінцевої точки з точки зору безпеки та переносимості Севеламеру карбонату (SVL) Synthon порівняно з таблетками Renvela® (Genzyme) у пацієнтів із ХХН на гемодіалізі не показала різниці щодо частоти побічних реакцій, що виникають під час лікування, і відсоток суб'єктів, які вибули через побічні реакції.</p> <p>Статистична оцінка зваженого за часом середнього значення концентрації фосфору в сироватці крові після лікування досліджуваним і еталонним продуктом привела до висновку, що обидва продукти еквівалентні з точки зору контролю концентрації фосфору в сироватці крові.</p> <p>Оцінка подальших параметрів безпеки [клінічно значущі зміни показників життєдіяльності від вихідного рівня до кінця лікування та клінічно значущі зміни лабораторних параметрів безпеки від вихідного рівня до кінця лікування, а також лабораторне обстеження (гематологічні та біохімічні) протягом усього дослідження] не надає жодних доказів щодо будь-яких проблем із безпекою.</p>
<p>Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення)</p>	<div style="text-align: center;">  <p>(підпис)  <u>Гуровська М.М.</u>  (П. І. Б.)</p> </div>