

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):  | Нормовен 1000               |     |   |    |   |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або <u>планується реєстрація</u> | Генеричний лікарський засіб |     |   |    |   |
| 2) проведені дослідження  | о                           | так | + | ні | якщо ні, обґрунтувати згідно до п. 1.4 розділу III наказу МОЗ від 26.08.2005 № 426 (зі змінами) у модулях 4 та 5 для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань |
| 2. Фармакологія:  |                             |     |   |    |   |
| 1) первинна фармакодинаміка   | не надається                |     |   |    |   |
| 2) вторинна фармакодинаміка   | не надається                |     |   |    |   |
| 3) фармакологія безпеки   | не надається                |     |   |    |   |
| 4) фармакодинамічні взаємодії   | не надається                |     |   |    |   |
| 3. Фармакокінетика:   |                             |     |   |    |   |
| 1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації                               | не надається                |     |   |    |   |
| 2) всмоктування   | не надається                |     |   |    |   |
| 3) розподіл   | не надається                |     |   |    |   |
| 4) метаболізм   | не надається                |     |   |    |   |
| 5) виведення  | не надається                |     |   |    |   |
| 6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)                                      | не надається                |     |   |    |   |
| 7) інші фармакокінетичні дослідження  | не надається                |     |   |    |   |
| 4. Токсикологія:  |                             |     |   |    |   |

|   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| 1) токсичність у разі одноразового введення   | не надається                          |
| 2) токсичність у разі повторних введень   | не надається                          |
| 3) генотоксичність:<br><i>in vitro</i>  |                                       |
| <i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)   | не надається                          |
| 4) канцерогенність:   |                                       |
| довгострокові дослідження   | не надається                          |
| короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості  | не надається                          |
| додаткові дослідження   | не надається                          |
| 5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:  |                                       |
| вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток   | не надається                          |
| ембріотоксичність   | не надається                          |
| пренатальна і постнатальна токсичність  | не надається                          |
| дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія | не надається                          |
| 6) місцева переносимість  | не надається                          |
| 7) додаткові дослідження токсичності:   |                                       |
| антигенність (утворення антитіл)  | не надається                          |
| імунотоксичність  | не надається                          |
| дослідження механізмів дії  | не надається                          |
| лікарська залежність  | не надається                          |
| токсичність метаболітів   | не надається                          |
| токсичність домішок   | не надається                          |
| інше  | не надається                          |
| 5. Висновки щодо доклінічного вивчення  | не надається                          |
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення)  | (підпис)<br>Коляда В.В.<br>(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<br>(за наявності — номер реєстраційного посвідчення) | Нормовен 1000   |     |   |    |                          |
| 2. Заявник   | АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД»   |     |   |    |                          |
| 3. Виробник  | АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД»   |     |   |    |                          |
| 4. Проведені дослідження:  | +   | так | о | ні | якщо ні,<br>обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або <u>планується реєстрація</u>  | Генеричний лікарський засіб   |     |   |    |                          |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування    | «Порівняльна оцінка ефективності та переносимості препарату НОРМОВЕН 1000, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1000 мг, виробництва АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», Україна і препарату Детралекс® 1000 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва «Лабораторії Серв'є Індастрі», Франція у пацієнтів з хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок»<br><br>KVZ – NMV         |     |   |    |                          |
| 6. Фаза клінічного випробування  | ІІІ фаза клінічного дослідження   |     |   |    |                          |
| 7. Період проведення клінічного випробування                                     | 22.12.2021-10.05.2022 р.р.  |     |   |    |                          |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування                                  | Україна   |     |   |    |                          |
| 9. Кількість досліджуваних   | 90 пацієнтів  |     |   |    |                          |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування                                | Метою даного дослідження є Порівняльна оцінка ефективності та переносимості препарату НОРМОВЕН 1000, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1000 мг, виробництва АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», Україна і препарату Детралекс® 1000 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва «Лабораторії Серв'є Індастрі», Франція у пацієнтів з хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок |     |   |    |                          |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>Завдання дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- оцінити терапевтичну ефективність досліджуваних препаратів у пацієнтів з хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок;</li> <li>- порівняти результати лікування, отримані в основний і контрольній групах для оцінки терапевтичної еквівалентності двох досліджуваних препаратів за показником ефективності;</li> <li>- оцінити переносимість і виявити можливі побічні реакції при застосуванні досліджуваних препаратів</li> <li>- порівняти переносимість досліджуваних препаратів</li> </ul>   |
| <p>11. Дизайн клінічного випробування</p>                                | <p>Клінічне дослідження було відкритим, контрольованим, рандомізованим. В якості референтного лікування був використаний препарат ДЕТРАЛЕКС® 1000 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою виробництва компанії «Лабораторії Серв'є Індастрі», Франція. Групи випробовуваних набиралися в співвідношенні 1:1. Пацієнти спостерігалися амбулаторно.</p>  |
| <p>12. Основні критерії включення</p>                                    | <p><b>Критерії включення</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Чоловіки і жінки європейської раси у віці 18-65 років (включно).</li> <li>2. Діагноз: хронічна венозна недостатність нижніх кінцівок, що зумовлена варикозною хворобою і посттромбофлеботичним синдромом (клінічний клас C2-C4a за класифікацією CEAP).</li> <li>3. Наявність, як мінімум 2-х з симптомів ХВН (біль в ногах, відчуття тяжкості в ногах, відчуття набрякості ніг, судомні м'язів нижніх кінцівок) вираженістю <math>\geq 2</math> баллів за 5-бальною вербальною аналоговою шкалою, де 0 балів - симптом відсутній, 1 бали - легкий, 2 бали - середній, 3 бали - важкий, 4 бали - дуже важкий.</li> <li>4. Згода використовувати медично підтверджені бар'єрні методи контрацепції протягом усього періоду випробування.</li> <li>5. Надання пацієнтом письмової інформованої згоди на участь в клінічному випробуванні до початку будь-яких процедур скринінгу.</li> </ol> |
| <p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p> | <p>Нормовен 1000, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1000 мг, виробництва АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД»</p>   |



|  |  |
|--|--|
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Детралекс® 1000 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва «Лабораторії Серв'є Індастрі», Франція   |
| 15. Супутня терапія  | відсутня   |
| 16. Критерії оцінки ефективності                             | <p>Висновок про еквівалентність двох досліджуваних препаратів за показником ефективності здійснювався на підході, заснованому на довірчих інтервалах. Для цього обчислені кордони 95% довірчого інтервалу для різниці часткою позитивних результатів в експериментальній і контрольній групах порівнювалися з межами зони еквівалентності (20%; + 20%). Якщо нижня межа довірчого інтервалу більше нижньої межі еквівалентності і верхня межа довірчого інтервалу менше верхньої межі зони еквівалентності, то досліджуваний препарат вважається еквівалентним препарату порівняння за показником ефективності.</p> <p>Враховуючи, що головна змінна ефективності дихотомічна, то була обчислена різниця часток позитивних результатів в групах, оцінені границі 95% ДІ для цієї різниці і виконано порівняння нижньої межі 95% ДІ з межею зони еквівалентності (<math>\pm 20\%</math>) за методом Ньюкомба-Вільсона (оскільки частка позитивних результатів для основної та контрольної групи склала 100%).</p> |
| 17. Критерії оцінки безпеки                                  | <p>Побічні явища класифіковані за органами та системами за пріоритетними термінами згідно словника MedDRA. Представлені кількість та відсоток суб'єктів, в яких розвинулося ПЯ. Точний тест Фішера (або інший відповідний тест) буде використовуватися для оцінки відмінностей у групах лікування. Крім того, надані дані за ступенем тяжкості ПЯ та ймовірності причинно-наслідкового зв'язку ПЯ із застосуванням досліджуваного препарату. Деякі ПЯ, такі як серйозні або тяжкі або які спричинили дострокове вибування пацієнта із дослідження, перераховані і детально описані.</p>  |

|   |  |
|---|--|
| 18. Статистичні методи  | <p>Статистичний аналіз проводився статистиком, призначеним спонсором. Він включає:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Опис пацієнтів, включених у дослідження;</li> <li>- Число пацієнтів, які вибули з дослідження;</li> <li>- Число небажаних / побічних явищ;</li> <li>- Аналіз вихідної однорідності основної та контрольної груп;</li> <li>- Аналіз ефективності в кожній групі;</li> <li>- Порівняння ефективності між основною і контрольною групами;</li> <li>- Оцінку переносимості в кожній групі;</li> <li>- Оцінку терапевтичної еквівалентності досліджуваних препаратів.</li> <li>- Статистичні висновки.</li> </ul>   |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Чоловіки і жінки від 18 до 65 років з хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок   |
| 20. Результати ефективності   | <p>Препарат НОРМОВЕН 1000, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 1000 мг виробництва АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД» є ефективним засобом лікування хворих з хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок. За результатами дослідження лікування було визнано ефективним у 100% пацієнтів. У контрольній групі ефективність лікування склала також 100%, між групами пацієнтів не було виявлено значущих відмінностей за первинною змінною.</p>  |
| 21. Результати безпеки  | <p>Протягом дослідження не було зареєстровано побічних реакцій або побічних явищ. Не відзначалося жодного випадку, коли через небажане явище хворий припинив участь в дослідженні. Досліджувані препарати не мали негативного впливу на частоту серцевих скорочень (ЧСС) і температуру тіла: по завершенні клінічного дослідження у хворих обох груп не відзначено негативних змін цих показників порівняно з вихідним рівнем до лікування. Лабораторні показники не зазнали негативних змін в жодному випадку. Не було відзначено жодного випадку загострення наявних хронічних захворювань. Також не спостерігалось реакцій шкірних покривів у вигляді свербіж, печіння, гіперемії, появи елементів висипу або периферичних набряків. Що стосується суб'єктивних відчуттів, то все пацієнти підкреслювали відсутність будь-яких неприємних відчуттів після прийому</p> |



досліджуваних препаратів.

22. Висновок (заключення)

На підставі даних проведеного дослідження підтверджується гіпотеза про те, що препарат **НОРМОВЕН 1000**, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 1000 мг виробництва АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД» є терапевтично еквівалентним за показником ефективності препарату **ДЕТРАЛЕКС® 1000 МГ**, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва «Лабораторії Серв'є Індастрі», Франція у пацієнтів з хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок.

Препарат **НОРМОВЕН 1000**, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 1000 мг виробництва АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД» є ефективним і безпечним лікарським засобом і може бути рекомендований для медичного застосування.

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)



Коляда В.В.  
(П. І. Б.)