

Додаток 29

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):	<i>Зофенозид</i>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Генеричний багатокomпонентний лікарський засіб</i>
2) проведені дослідження	<i>так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати Зазначений лікарський засіб відноситься до генеричних препаратів, дослідження із доведеною еквівалентністю до референтного препарату.</i>
2. Фармакологія:	<i>Не застосовується</i>
1) первинна фармакодинаміка	<i>Не застосовується</i>

2) вторинна фармакодинаміка	<i>Не застосовується</i>
3) фармакологія безпеки	<i>Не застосовується</i>
4) фармакодинамічні взаємодії	<i>Не застосовується</i>
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<i>Не застосовується</i>
2) всмоктування	<i>Не застосовується</i>
3) розподіл	<i>Не застосовується</i>
4) метаболізм	<i>Не застосовується</i>
5) виведення	<i>Не застосовується</i>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<i>Не застосовується</i>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<i>Не застосовується</i>
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<i>Не застосовується</i>
2) токсичність у разі повторних введень	<i>Не застосовується</i>

3) генотоксичність: in vitro	<i>Не застосовується</i>
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	<i>Не застосовується</i>
4) канцерогенність:	<i>Не застосовується</i>
Довгострокові дослідження	<i>Не застосовується</i>
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	<i>Не застосовується</i>
Додаткові дослідження	<i>Не застосовується</i>
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<i>Не застосовується</i>
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<i>Не застосовується</i>
ембріотоксичність	<i>Не застосовується</i>
пренатальна і постнатальна токсичність	<i>Не застосовується</i>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<i>Не застосовується</i>
6) місцева переносимість	<i>Не застосовується</i>

7) додаткові дослідження токсичності:	<i>Не застосовується</i>
антигенність (утворення антитіл)	<i>Не застосовується</i>
імунотоксичність	<i>Не застосовується</i>
дослідження механізмів дії	<i>Не застосовується</i>
лікарська залежність	<i>Не застосовується</i>
токсичність метаболітів	<i>Не застосовується</i>
токсичність домішок	<i>Не застосовується</i>
інше	<i>Не застосовується</i>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<i>Не застосовується</i>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Аліна СОРОКОЛЕТОВА.

(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 (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<i>Зофенозид</i>
2. Заявник	<i>ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»</i>
3. Виробник	<i>Блурфарма - Індустрія Фармасьютика, С.А.</i>
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати

Дата: 10.10.2015

✓

1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується рєсєтрація	Генеричний багатоконпонентний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Код протоколу: дослідження VLSL-ZOF-EU-01 Порівняння біодоступності таблеток зофенорилу калційо і гідрохлортизиду (30 мг/12,5 мг): однокрєвоє, відкрите, рандомізоване, двокрєдне, з двома послїдовностями, нерєхрєсне дослідження з залученням здорових добровольцїв натще.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквєвалентності (Фаза I)
7. Перїод проведення клінічного випробування	з 7 серпня 2014 по 27 серпня 2014
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Португалія
9. Кількість досліджуваних	Було заплановано експерименту: 44 суб'єкти До фармакокінетичного аналізу було включено 38 суб'єктів, які повністю завершили дослідження. Аналіз безпеки був виконаний на основі даних 43 суб'єктів. 6 суб'єктів не завершили дослідження з рїзних причин.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Провести оцїнку та порівняти відносну біодоступність і таким чином продемонструвати біоеквєвалентність тестового та референтного продуктів Зофенорилу + Гїдрохлортизиду після прийому одної дози натще.

<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Одноцентрове, відкрите, односторове, лабораторно-засліплене, рандомізоване, з прийомом двох препаратів, двоперіодне, перехресне з двома послідовностями опорне дослідження біоеквівалентності зофеноприлу кальцію і гідрохлортиазиду умовна натще.</p> <p>Періоди були розділені періодом відмивання не менше 7 днів.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові добровольці, чоловічої та жіночої статі, віком ≥ 18 і ≤ 55 років, з індексом маси тіла (ВМІ) $\geq 18,5$ і $\leq 30,0$ кг/м², які не палили або ті, які кинули палити, були відібрані відповідно до критеріїв включення та виключення.</p> <p>Учасники були в хорошому фізичному стані, що було підтверджено даними анамнезу в процесі скрінінгу, а також медичного огляду життєво важливих показників, ЕКГ у 12 каналівних відведеннях та лабораторних аналізів (гематології, біохімії, коагуляції, аналізу сечі та серології на ВІЛ та гепатитів В і С). У жінок тест на вагітність був негативним.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Зофеноприл кальцію і гідрохлортиазид (Зофенозид), таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 30 мг/12,5 мг.</p> <p>Спосіб застосування:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Доза: 30 мг/12,5 мг • Шлях введення: перорально, натще
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Vifitide[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 30 мг/12,5 мг.</p> <p>Спосіб застосування:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Доза: 30 мг/12,5 мг • Шлях введення: перорально, натще
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Супутня терапія не застосовувалася.</p>

16. Критерії оцінки ефективності	<p>Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо співвідношення середніх геометричних значень тестового/референтного засобів з відповідним довірчим інтервалом 90%, розрахованим для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-1} для зофеноприлу та гідрохлортiazиду знаходиться в діапазоні прийнятності від 80.00% до 125.00%.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали шляхом оцінки побічних явищ, життєво важливих показників та клінічних лабораторних аналізів.</p>
18. Статистичні методи	<p>Для логарифмічно перетворених C_{max} та AUC_{0-1} для зофеноприлу і гідрохлортiazиду, використувувалася дисперсійний аналіз (ANOVA), модель якого включала зафіксовані фактори такі як: Прийом препарату, Період, Послідовність, Суб'єкт вкладений в Послідовність.</p> <p>Співвідношення середніх геометричних тестового засобу до референтного з відповідним довірчим інтервалом 90% (CI) були розраховані для логарифмічно перетворених C_{max} та AUC_{0-1} для зофеноприлу і гідрохлортiazиду.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Дослідження завершили 38 здорових добровольців обох статей (чоловічої 19 осіб та жіночої 19 осіб), віком ≥ 18 і ≤ 55 років, середній показник віку яких складає 28,4 року.</p>
20. Результати ефективності	<p>Заключення щодо ефективності було зроблено на основі критеріїв оцінки біоеквівалентності між тестовим та референтним засобами, а саме на основі 90 % довірчих інтервалів для фармакокінетичних значень C_{max} та AUC_{0-1} для обох діючих речовин Зофеноприлу та Гідрохлортiazиду. Критерії оцінки біоеквівалентності були в межах прийнятності діапазону 80,00–125,00% та мали наступні значення:</p> <p>Для Зофеноприлу:</p>

ФК параметр	Відношення тест/референ т (GMR, %)	90% довірчий інтервал (CI)
C_{max}	90,60	80,27-102,27
AUC _{0-t}	106,92	98,68-115-84

Для Гідрохлортіазиду:

ФК параметр	Відношення тест/референ т (GMR, %)	90% довірчий інтервал (CI%)
C_{max}	102,07	95,72-108,83
AUC _{0-t}	100,18	96,88-103,59

21. Результати безпеки

Під час дослідження 24 суб'єкти повідомили про 42 побічні явища, з яких 41 виникли під час прийому препарату. Тринадцять небажаних явищ, які виникли під час прийому препарату вважалися такими, що не пов'язані з препаратом, а 28 небажаних побічних явищ розглядалися як ймовірно пов'язані з препаратом. П'ять небажаних побічних явищ були середнього ступеня тяжкості; інші 36 небажаних побічних явищ були легкого ступеня тяжкості.

Не було смертей або серйозних побічних ефектів.

22. Висновок (заключення)

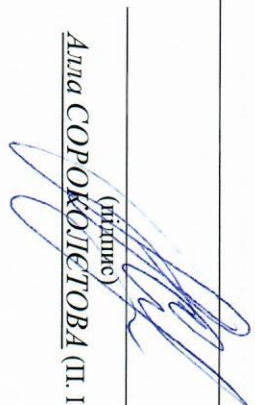
Критерії, які використовуються для оцінки біоеквівалентності між тестовим і референтним засобами, були дотримані. Співвідношення показників середніх геометричних тестового засобу до референтного з відноєдним довірчим інтервалом 90% для значень C_{max} та AUC_{0-t} для зофенортиду і гідрохлортіазиду знаходилися у межах прийнятності від 80,00% до 125,00%.

Отже, можна зробити висновок, що досліджуваний препарат Зофенозид (Зофенортиду 30 мг і гідрохлортіазид 12,5 мг, таблетки, круглі плівковою оболонкою виробника Біуфарма - Індустрія Фармасьотіка, С.А.) та референтний препарат Vifizide®

5

	30 мг/12,5 мг виробництва Istituto Lasefarmaco d'Italia SpA є біоеквівалентними в умовах натще.
--	---

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


(підпис)
Аліа СОРОКОЛЕТОВА (П. І. Б.)