

## ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	<b>Ювента®</b> , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг та по 200 мг <i>(сакубітрин / валсартан)</i>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> так      <input checked="" type="checkbox"/> ні      якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Ювента, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг та по 200 мг, виробництва АТ «Фармак», Україна, розроблявся як генеричний лікарський засіб до референтного препарату Ентресто®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 49 мг/51 мг та 97 мг/103 мг, власник реєстраційного посвідчення: Новартіс Єврофарм Лімітед, Ірландія.</p> <p>Відповідно до статті 10.1 Директиви 2001/83 ЄС (з внесеними поправками) та Наказу МОЗ України № 426 від 26.08.2005 (діюча редакція) від заявника не вимагається проведення власних токсикологічних та фармакологічних випробувань, а надаються результати доклінічних досліджень референтного препарату, які викладені у відповідних розділах реєстраційного досьє.</p>
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Доклінічні дослідження не проводились
2) вторинна фармакодинаміка	
3) фармакологія безпеки	
4) фармакодинамічні взаємодії	
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Доклінічні дослідження не проводились
2) всмоктування	
3) розподіл	

4) метаболізм	
5) виведення	
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	
7) інші фармакокінетичні дослідження	
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Доклінічні дослідження не проводились
2) токсичність у разі повторних введень	
3) генотоксичність: in vitro	
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	Доклінічні дослідження не проводились
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	
додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Доклінічні дослідження не проводились
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	
ембріотоксичність	
пренатальна і постнатальна токсичність	
дослідження, при яких препарат уводиться потомству	

(нестатовозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	
6) місцева переносимість	Доклінічні дослідження не проводились
7) додаткові дослідження токсичності:	Доклінічні дослідження не проводились
антигенність (утворення антитіл)	
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Доклінічні дослідження не проводились

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)

\_\_\_\_\_ (підпис)  
*Заремко А.В.*  
\_\_\_\_\_ (П. І. Б.)

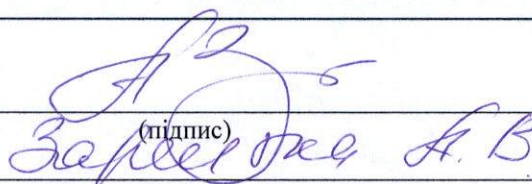
## ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>Ювента®</b> , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг та по 200 мг  (сакубітрил / валсартан)
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	АТ «Фармак», Україна
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так    ні    якщо ні, обґрунтувати
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 клінічне дослідження з двома схемами лікування та чотирма послідовностями для оцінки біоеквівалентності одноразових доз тестового препарату Сакубітрил/Валсартан таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 97 мг/103 мг (виробник: АТ «Фармак», Україна) та референтного препарату Ентресто, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 97 мг/103 мг (Новартіс Єврофарм Лімітед, Ірландія) у здорових добровольців натще.  Код клінічного випробування: FK/SC-VLS/23
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 10.08.2024 по 27.09.2024
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Польща
9. Кількість досліджуваних	запланована: 36 фактична: 36
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна мета: оцінити біоеквівалентність Сакубітрил/Валсартан, 97 мг/103 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від двох різних виробників.  Вторинна мета: оцінити безпеку та переносимість Сакубітрил/Валсартан, 97 мг/103 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від двох різних виробників.

11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, порівняльне, повністю реплікативне, перехресне дослідження з двома послідовностями та чотирма періодами
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Здорові добровольці.</li> <li>2. Підписана форма інформованої згоди добровольця на участь в дослідженні та готовність виконувати всі заплановані процедури дослідження.</li> <li>3. Стать: чоловіча, жіноча.</li> <li>4. Європеїдна раса.</li> <li>5. Вік 18-50 років включно.</li> <li>6. Суб'єкти, які не палять, або курці в минулому (ті, що припинили палити, принаймні за 6 місяців до першого введення лікарського засобу дослідження).</li> <li>7. Індекс маси тіла (ІМТ): <math>\geq 18,5 \text{ кг/м}^2</math> та <math>\leq 30,0 \text{ кг/м}^2</math> включно (мінімальна вага для чоловіків – 50 кг, для жінок – 45 кг).</li> <li>8. Рівень систолічного артеріального тиску не нижче 110 мм.рт.ст. і діастолічного 70 мм.рт.ст.</li> <li>9. Результати усіх лабораторних тестів на скринінгу в межах норми, або відхилення оцінені дослідником як клінічно незначущі.</li> <li>10. Згода добровольців на використання надійних засобів контрацепції впродовж усього дослідження.</li> </ol>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Сакубітріл/Валсартан, 97 мг/103 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою Перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ентресто®, 97 мг/103 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою Перорально
15. Супутня терапія	Заборонено приймати будь-які ліки протягом всього дослідження
16. Критерії оцінки ефективності	<p>На основі вимірювань сакубітрілу та валсартану у плазмі визначали наступні фармакокінетичні параметри:</p> <p><math>C_{\max}</math>, <math>T_{\max}</math>, <math>AUC_{(0-t)}</math>, <math>AUC_{(0-\infty)}</math>, <math>K_{el}</math>, <math>T_{1/2}</math>, <math>AUC_{\text{res}}</math>.</p> <p>Для оцінки біоеквівалентності метод базується на розрахунку 90 % довірчого інтервалу для співвідношення геометричних середніх значень Т/Р параметрів <math>C_{\max}</math> та <math>AUC_{(0-t)}</math>.</p> <p>Ліки вважаються біоеквівалентними, коли 90% довірчий інтервал для співвідношення геометричних середніх значень Т/Р параметрів <math>C_{\max}</math> та <math>AUC_{(0-t)}</math> знаходяться в діапазоні від 80,00 % до 125,00 %.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, оцінка небажаних реакцій

18. Статистичні методи	Описова статистика для всіх фармакокінетичних параметрів; мультиваріативний аналіз (ANOVA) (дисперсійний аналіз) і 90% довірчий інтервал для ln-трансформованих параметрів $C_{max}$ та $AUC_{(0-t)}$ для сакубітрилу та валсартану.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Добровольці (21 чоловіків та 15 жінок європеоїдної раси) віком від 18 до 50 років.
20. Результати ефективності	Межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх сукупностей значень $C_{max}$ та $AUC_{(0-t)}$ для сакубітрилу та валсартану для досліджуваного та референтного препаратів були визначені в діапазоні 80,00-125,00%, що відповідає критерію біоеквівалентності.
21. Результати безпеки	Згідно з результатами оцінки переносимості препаратів дослідження можна зробити висновок про те, що лікарські засоби дослідження Сакубітрил/Валсартан, 97 мг/103 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (виробник АТ «Фармак», Україна) та Ентресто®, 97 мг/103 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (Новартіс Єврофарм Лімітед, Ірландія) добре переносяться. Всі зареєстровані протягом дослідження НЯ/НР були легкими за ступенем прояву. Відповідно, досліджувані лікарські засоби є безпечними.
22. Висновок (заклучення)	Грунтуючись на результатах аналізу фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ , $AUC_{(0-t)}$ для сакубітрилу та валсартану, отриманих в клінічному випробуванні, та враховуючи порівняну переносимість досліджуваного лікарського засобу, можна зробити висновок, що лікарський засіб Сакубітрил/Валсартан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 97 мг/103 мг, виробника АТ Фармак (Україна), є біоеквівалентним референтному препарату Ентресто® 97 мг/103 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою (Новартіс Єврофарм Лімітед, Ірландія).

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
 (підпис)  
 Зареєстровано А.В.  
 (П. І. Б.)