

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):	Симвастатин Сандоз® 20 Симвастатин Сандоз® 40
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати Не застосовно, оскільки заява на державну реєстрацію подана за типом «генеричний лікарський засіб», для якого не вимагається проведення доклінічних досліджень
2. Фармакологія:	<i>Не застосовно</i>
1) первинна фармакодинаміка	<i>Не застосовно</i>
2) вторинна фармакодинаміка	<i>Не застосовно</i>
3) фармакологія безпеки	<i>Не застосовно</i>
4) фармакодинамічні взаємодії	<i>Не застосовно</i>
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<i>Не застосовно</i>
2) всмоктування	<i>Не застосовно</i>
3) розподіл	<i>Не застосовно</i>
4) метаболізм	<i>Не застосовно</i>
5) виведення	<i>Не застосовно</i>

6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<i>Не застосовно</i>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<i>Не застосовно</i>
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<i>Не застосовно</i>
2) токсичність у разі повторних введень	<i>Не застосовно</i>
3) генотоксичність: in vitro	<i>Не застосовно</i>
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	<i>Не застосовно</i>
4) канцерогенність:	<i>Не застосовно</i>
довгострокові дослідження	<i>Не застосовно</i>
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	<i>Не застосовно</i>
додаткові дослідження	<i>Не застосовно</i>
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<i>Не застосовно</i>
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<i>Не застосовно</i>
ембріотоксичність	<i>Не застосовно</i>
пренатальна і постнатальна токсичність	<i>Не застосовно</i>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<i>Не застосовно</i>
6) місцева переносимість	<i>Не застосовно</i>
7) додаткові дослідження токсичності:	<i>Не застосовно</i>
антигенність (утворення антитіл)	<i>Не застосовно</i>
імунотоксичність	<i>Не застосовно</i>

дослідження механізмів дії	Не застосовно
лікарська залежність	Не застосовно
токсичність метаболітів	Не застосовно
токсичність домішок	Не застосовно
інше	Не застосовно
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Не застосовно
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) Корновська А. В. (П. І. Б.)</p>

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>Симвастатин Сандоз® 20</i> <i>Симвастатин Сандоз® 40</i>
2. Заявник	ТОВ «Сандоз Україна», Україна
3. Виробник	Сандоз Груп Саглік Урунлері Ілакларі Сан. ве Тік. А.С., Туреччина <i>(виробництво in bulk)</i> Лек С.А., Польща <i>(первинне та вторинне пакування, контроль/випробування серій, випуск серій)</i>
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Генеричний лікарський засіб</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, 4-стороннє перехресне дослідження біоеквівалентності для порівняння фармакокінетичних властивостей симвастатину, таблетки вкриті плівковою оболонкою, 40 мг, та препарату Зокор® Форте 40 мг, вкритого плівковою оболонкою (референтний препарат), що застосовувався у вигляді одноразового перорального прийому у здорових добровольців натщесерце Номер проекту: 2021-01-FCT-2 / 120133
6. Фаза клінічного випробування	Клінічна фаза 1 (біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	Початок дослідження: 31 жовтня 2012 року Закінчення дослідження: 12 грудня 2012 року одноразова доза; зразки крові відбираються через 36 годин після введення в кожному періоді; період виведення становить щонайменше 7 днів
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Інститут: PharmaNET Canada, Inc.; Канада
9. Кількість досліджуваних	Зараховано/рандомізовано: 38; вибуло 0, відмовилися від участі: 3, завершили всі 4 періоди: 35

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	для визначення біоеквівалентності порівняно з референтним продуктом, який вже продається на ринку в умовах натщесерце
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, однодозове, чотиристороннє повторне перехресне дослідження
12. Основні критерії включення	Учасники повинні бути здоровими, чоловічої статі або жінками, які не мають репродуктивного потенціалу, некурцями, віком від 18 років і старше; індекс маси тіла (ІМТ) >18,5 та <30,0 кг/м ² . Процедури скринінгу включали: отримання інформованої згоди, перевірку критеріїв включення/виключення, збір анамнезу захворювань та прийому лікарських засобів, демографічних даних, антропометричних показників, вимірювання життєвих показників, реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, проведення фізикального огляду, тест на наркотики в сечі, тест на вагітність у сироватці (для жінок), тест на котинін у сечі та клінічні лабораторні дослідження (гематологія, біохімія, серологія, аналіз сечі). Усі учасники відповідали критеріям включення та виключення, визначеним у протоколі, та були визнані придатними для залучення до цього дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Симвастатин 40 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою; 1x1 таблетка, разова доза, для перорального застосування
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Зокор® Форте 40 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою; таблетки, вкриті оболонкою, по 1x1 доза, для перорального застосування
15. Супутня терапія	Суб'єктам було запропоновано не вживати ліки, що відпускаються за рецептом або без рецепта, системні або препарати системної або місцевої дії з системною абсорбцією, за винятком випадків, коли це необхідно для протидії побічних реакцій (ПР), у період з 14 днів до введення препарату до моменту збору останнього зразка крові на ФК (через 36 годин після прийому дози, період 4). Під час цього дослідження не було заплановано жодної попередньої або супутньої терапії. Будь-які супутні лікарські засоби, окрім епізодичного застосування ацетамінофену, оцінювалися дослідником або медичним суб-дослідником.
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність не була метою дизайну дослідження, хоча оцінка КЕ підходить для оцінки ефективності.
17. Критерії оцінки безпеки	- Обстеження перед дослідженням: скринінгові процедури: гематологія, біохімія, аналіз сечі, аналіз сечі на наркотики, аналіз сечі на котинін, ВІЛ та гепатит - Обстеження під час дослідження: алкогольний тест з дихання, аналіз сечі на котинін, аналіз сечі на наркотики, аналіз сечі на тест на вагітність, біохімічний аналіз (тільки КФК) та вимірювання оральної температури тіла проводили під час реєстрації кожного періоду. Протягом усього дослідження за учасницями проводився моніторинг на наявність ПР.

	<p>- Обстеження на виході з дослідження: лабораторні аналізи (гематологія, біохімія та аналіз сечі), фізичне обстеження, вимірювання життєво важливих показників, тест на вагітність у сечі (тільки для жінок) та збір ПР проводилися для всіх суб'єктів під час процедур виходу з дослідження (через 36 годин після прийому дози, період 4) або протягом 14 днів після останньої участі суб'єкта в дослідженні. Для суб'єктів, які були виведені з дослідження, процедури виходу з дослідження повинні були бути виконані між випискою і більш пізнім днем або протягом 14 днів після останньої участі суб'єкта в дослідженні.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Параметрична ANOVA для AUC_{0-t}, C_{max}, T_{1/2} el і Kel; геометричні довірчі інтервали для AUC_{0-t} і C_{max}; - Фактори в моделі ANOVA: послідовність, суб'єкт всередині послідовності, період та лікування; Lntransformed параметри: AUC_{0-t} та C_{max}. - Відношення середніх за методом найменших квадратів (тест/референс) та 90% геометричні довірчі інтервали розраховували для ln-трансформованих AUC_{0-t} та C_{max}. Коефіцієнт варіації в межах суб'єкта (CV) також оцінювали для референтних препаратів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>здорові дорослі добровольці (≥ 18 років); стан здоров'я визначався за допомогою лабораторних аналізів та фізичного обстеження. 28 чоловіків та 10 жінок.</p>
20. Результати ефективності	<p>Це дослідження відповідало критеріям біоеквівалентності, оскільки 90% довірчі інтервали для AUC_{0-t} і C_{max} були в межах прийнятого діапазону.</p>
21. Результати безпеки	<p>Усього під час дослідження було зареєстровано 34 небажані явища (НЯ). Шістнадцять (16) НЯ вважалися ймовірно пов'язаними з досліджуваним лікарським засобом: 11 випадків спостерігалися у 13,2% (n=5) із 38 учасників, які отримували лікування А або С (досліджуваний препарат), та 5 випадків — у 13,2% (n=5) із 38 учасників, які отримували лікування В або D (референтний препарат). Вісімнадцять (18) НЯ не вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом.</p> <p>Найчастіше повідомляли про НЯ «Головний біль» (зареєстровано 7 разів протягом дослідження; 20,6% від загальної кількості НЯ) та «Нудота» (зареєстровано 4 рази; 11,8% від загальної кількості НЯ).</p> <p>Обидва препарати добре переносилися.</p> <p>Із 34 лікувально-асоційованих небажаних явищ (TEAE) 27 були класифіковані як легкі, а 7 — як помірні за ступенем тяжкості.</p> <p>Летальних випадків або серйозних НЯ під час дослідження не зареєстровано. Дані всіх учасників, які завершили процедури виходу з дослідження (включаючи лабораторні аналізи, фізичні огляди та вимірювання життєвих показників), підтвердили відсутність значущих змін у стані здоров'я учасників.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Обидва препарати добре переносилися без будь-яких серйозних побічних ефектів. На основі результатів дослідження можна зробити висновок, що досліджуваний препарат (симвастатин 40 мг, таблетки, вкриті плівковою</p>

	оболонкою) є біоеквівалентним за швидкістю та ступенем абсорбції до референтного препарату (Зокор® Форте, таблетки по 40 мг, виробництва MSD Sharp & Dohme GmbH, Німеччина) при застосуванні разової дози 1 x 40 мг натщесерце.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) Корновська А.В. (П. І. Б.)</p>