

**ЗВІТ
про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Дарфен® Лонг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб (генерик)
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати <i>Обґрунтування:</i> це генеричний лікарський засіб. 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 (із змінами, чинна редакція) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС доклінічні дослідження не вимагаються.
2. Фармакологія:	-
1) первинна фармакодинаміка	-
2) вторинна фармакодинаміка	-
3) фармакологія безпеки	-
4) фармакодинамічні взаємодії	-
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-
2) всмоктування	-
3) розподіл	-
4) метаболізм	-
5) виведення	-
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-

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

Директор з регуляторних питань
ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»



Торгун О.П.

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)	Дарфен® Лонг
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
3. Виробник	Ронтіс Хеллас Медікал енд Фармасьютікал Продактс С.А., Греція
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб (генерик)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Перехресне дослідження порівняльної біодоступності таблеток ібупрофену/ парацетамолу 200 мг/500 мг з однократним введенням дози здоровим чоловікам-добровольцям після прийому їжі Номер протоколу: РАО-Р2-872, версія протоколу: 1.0 (17 червня 2016 р.)
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічний етап: з 11 липня 2016 року по 19 липня 2016 року Біоаналітичний етап: з 25 липня 2016 року по 08 серпня 2016 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована: 26 фактична: рандомізовано — 26, завершило участь — 26
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було оцінити та порівняти біодоступність і, таким чином, оцінити біоеквівалентність двох готових лікарських засобів ібупрофену/ парацетамолу після одноразового перорального застосування після прийому їжі
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове рандомізоване перехресне дослідження з двома періодами і двома

	послідовностями, одноразовим прийомом досліджуваних лікарських засобів та засліпленням аналітичного етапу
12. Основні критерії включення	Добровольці чоловічої статі віком не менше 18 років. Основні критерії включення: доброволець не курить та не кував в минулому; індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,50$ кг/м ² та $< 30,00$ кг/м ² ; при включенні в дослідження відсутні клінічно значущі відхилення за результатами ЕКГ у 12-відведеннях; доброволець здоровий за результатами збору медичного анамнезу, пройшов фізикальне обстеження (включаючи визначення життєво важливих показників) та лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та загальний аналіз сечі)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тестовий лікарський засіб (Т): Ібупрофен/Парацетамол (Дарфен® Лонг), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 200/500 мг; МНН: ібупрофен / парацетамол; <i>спосіб застосування</i> : одноразово перорально після прийому їжі.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб (R): Nuromol®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 200/500 мг; МНН: ібупрофен / парацетамол; <i>спосіб застосування</i> : одноразово перорально після прийому їжі.
15. Супутня терапія	Не використовувалась (заборонено)
16. Критерії оцінки ефективності	Співвідношення геометричних середніх найменших квадратів (LS_{means}) з відповідним 90% довірчим інтервалом, що обчислено на основі експоненційної функції для різниці між тестовим та референтним лікарськими засобами для логарифмічно перетворених параметрів C_{max} і AUC_{0-t} , має бути в межах біоеквівалентності від 80,00% до 125,00% для R-ібупрофену, S-ібупрофену і парацетамолу. Скорочення: C_{max} — максимальна концентрація аналіту в плазмі; AUC_{0-t} — площа під кривою концентрація/ час з моменту введення лікарського засобу до останньої точки, що визначається (t).
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали шляхом аналізу побічних явищ та результатів стандартних лабораторних обстежень.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз базувався на параметричній моделі ANOVA (фіксовані фактори: послідовність, період, лікарський засіб, суб'єкт [з урахуванням послідовності прийому]) фармакокінетичних параметрів; двосторонні 90% довірчі інтервали для співвідношення геометричних середніх C_{max} та AUC_{0-t} ґрунтувався на логарифмічно перетворених даних.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)

Всі рандомізовані добровольці були чоловічої статі віком від 20 до 61 року (середній вік — 34,0 роки); за расовою приналежністю: європеїдна — 84,6%, негроїдна — 15,4%; за етнічною приналежністю: латиноамериканці — 23,1%, нелатиноамериканці — 76,9%.

20. Результати ефективності

Дослідження проводилося за умов після прийому їжі (стандартизована висококалорійна їжа з високим вмістом жирів за 30 хвилин до прийому лікарського засобу) за участі 26 здорових добровольців чоловічої статі. Швидкість і ступінь абсорбції R-ібупрофену, S-ібупрофену і парацетамолу вимірювали та порівнювали після одноразової застосування (1 x 200/500 мг ібупрофену/парацетамолу) тестового (Т) та референтного (R) лікарських засобів. Зразки крові відбирали до і протягом 12 годин після прийому. Результати, отримані для R- та S-ібупрофену на основі даних 25 суб'єктів і для парацетамолу на основі даних 26 суб'єктів, представлені у зведених таблицях нижче:

Для R-ібупрофену (n=25):

Параметр	Середнє геометричне*		CV (%)	Співвідношення (%)	90% довірчі інтервали (%)
	T	R			
C _{max}	7,304	7,612	20,5	95,96	86,95–105,91
AUC _{0-t}	25,622	27,191	9,7	94,23	89,93–98,74

Для S-ібупрофену (n=25):

Параметр	Середнє геометричне*		CV (%)	Співвідношення (%)	90% довірчі інтервали (%)
	T	R			
C _{max}	8,564	8,600	21,4	99,58	89,88–110,32
AUC _{0-t}	33,436	33,483	5,7	99,86	97,14–102,66

Для парацетамолу (n=26):

Параметр	Середнє геометричне*		CV (%)	Співвідношення (%)	90% довірчі інтервали (%)
	T	R			
C _{max}	5,559	5,502	19,8	101,03	92,05–110,87
AUC _{0-t}	23,107	23,353	6,0	98,95	96,17–101,80

*одиниці вимірювання для C_{max} — мкг/мл, для AUC_{0-t} — мкг год/мл

<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Всього 26 суб'єктів взяли участь у дослідженні, всі з яких отримали тестовий (Ібупрофен / Парацетамол [Дарфен® Лонг]) та референтний (Nuromol®) лікарські засоби. У жодного із суб'єктів, що були включені в це дослідження, не було зафіксовано серйозних побічних явищ (СПЯ) та смертельних випадків. Жоден із суб'єктів не був виключений дослідником з причин безпеки. Загалом повідомлялося про 7 побічних явищ, що виникли після застосування досліджуваного лікарського засобу (ТЕАЕ¹), у 6 (23%) з 26 суб'єктів, які брали участь у цьому дослідженні; 6 (86%) з цих ТЕАЕ вважалися пов'язаними з прийомом лікарських засобів. З 7 випадків ТЕАЕ, зареєстрованих під час дослідження, 2 розвинулися після прийому тестового та 5 — після прийому референтного лікарських засобів. Випадки ТЕАЕ в цьому дослідженні виникали з дуже низькою частотою, при цьому розвивалися не більше ніж в 1 суб'єкта (4%) на кожну групу. Втомлюваність та зменшення кількості нейтрофілів спостерігалися тільки після прийому тестового лікарського засобу, тоді як запаморочення, сонливість, нудота під час проведення процедури дослідження, еритема та свербіж спостерігалися тільки після прийому референтного лікарського засобу. Частота випадків ТЕАЕ у суб'єктів, які отримали тестовий (8%) та референтний лікарські засоби (15%), була подібною. Частота випадків ТЕАЕ, пов'язаних з лікарськими засобами, була також подібною у суб'єктів, які отримували тестовий (8%) та референтний (12%) лікарські засоби. Всі ТЕАЕ, які спостерігалися в ході дослідження, характеризувалися легким ступенем тяжкості. Під час дослідження не було випадків ТЕАЕ середнього або важкого ступеня. В цілому, відхилення клініко-лабораторних показників характеризувалися невеликим зменшенням або перевищенням відповідних референтних значень і, за оцінкою дослідника, не були клінічно значущими. В одного суб'єкта (023) під час заключного візиту виявлено відхилення кількості нейтрофілів ($1,4 \times 10^9/\text{л}$; норма: $2,1-7,0 \times 10^9/\text{л}$), яке дослідник розцінив як клінічно значуще. Наприкінці дослідження результат ТЕАЕ був невідомий (зв'язок з суб'єктом було втрачено).</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Результати показують, що всі критерії, які використовувались для оцінки біоеквівалентності між тестовим та референтним лікарськими засобами для R-ібупрофену, S-ібупрофену та парацетамолу були повністю виконані. Співвідношення геометричних LS_{means} тестового лікарського засобу до референтного та відповідних 90% довірчих</p>

¹ Від англ. treatment-emergent adverse event.

інтервалів для C_{max} та AUC_{0-t} були в прийнятних межах від 80,00% до 125,00% для всіх трьох аналітів. Отже, тестовий лікарський засіб (Ібупрофен/Парацетамол [Дарфен® Лонг] 200/500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою) вважається біоеквівалентним референтному лікарському засобу (Nuromol® 200/500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Ltd, Великобританія) в умовах після прийому їжі. В цілому, досліджувані лікарські засоби були безпечними і добре переносилися суб'єктами, включеними в це дослідження.

**Директор з регуляторних питань
ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»**



Торгун О.П.