

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)	Декенор®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг
2. Заявник	КРКА, д.д., Ново место
3. Виробник	<b>Виробництво "in bulk" готового ЛЗ, первинна та вторинна упаковка, контроль серії готового ЛЗ, випуск серії готового ЛЗ</b> КРКА, д.д., Ново место, Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія
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; зміна, що потребує нової реєстрації
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<b>Назва дослідження:</b> Однодозове, перехресне порівняльне дослідження біодоступності дексетопрофену 25 мг, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у здорових чоловіків і жінок-добровольців у стані натще Код дослідження №: 17-561
6. Фаза клінічного випробування	I (дослідження з біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	17.02.2018 – 27.03.2018

Перемисла Віро  
Томарова  


8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість осіб, які брали участь у дослідженні	Заплановано та включено: 36 Кількість осіб, які брали участь у фармакокінетичних випробуваннях та статистичному аналізі: 35 Участь припинили: 1 суб'єкт вилучено з дослідження через позитивний скринінг на котинін до періоду 2 дозування.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було оцінити та порівняти фармакокінетику (ФК) трьох різних рецептур декскетопрофену після перорального прийому одноразової дози препарату натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, однодозове, лабораторно-сліпе, перехресне дослідження порівняльної біодоступності в 3 періодах та 6 послідовностях, проведене натще. У дослідженні брали участь 36 здорових чоловіків та жінок.
12. Основні критерії включення	Чоловік чи жінка, віком не менше 18 років, але не старше 55 років. Основними критеріями включення були: • підписана форма інформованої згоди (ФІЗ) • здорові дорослі добровольці • некурящі або колишні курці • індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 кг / м2 до 30,0 кг / м2 • жодної клінічно значущої патології в електрокардіограмі з 12 відведеннями (ЕКГ), проведеної на початку дослідження, не виявлено • негативний тест на вагітність для жінок • здорові за даними історії хвороби, повне фізичне обстеження (включаючи життєво важливі показники) та лабораторні дослідження (загальна біохімія, гематологія та аналіз сечі), включаючи негативні тести на вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), гепатит В та гепатит С, а також негативний скринінг на алкоголь, котинін та зловживання наркотиками.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб 1: Декскетопрофен, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 25 мг Спосіб застосування: Перорально Дозування: 25 мг Серія № R43134 Досліджуваний лікарський засіб 2: Декскетопрофен, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 25 мг Спосіб застосування: Перорально Дозування: 25 мг Серія № R43135
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб: Симпал® (декскетопрофен), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 25 мг Спосіб застосування: Перорально Дозування: 25 мг Серія № 71090

Персонал вірно  
Томарова  
[Підпис]



15. Супутня терапія	Застосування супутньої терапії заборонено (включаючи прийом безрецептурних (ОТС) препаратів протягом 7 днів до початку прийому першої дози та під час дослідження, контрацептиви системної дії та замісна гормональна терапію НЕ дозволена для використання жінкам)	
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінку біоеквівалентності проводили шляхом порівняння фармакокінетичних параметрів трьох різних рецептур декскетопрофену після прийому одноразової пероральної дози в умовах натще.</p> <p>Для кожного порівняння (Досліджуваний ЛЗ-1 проти Референтного ЛЗ та Досліджуваний ЛЗ-2 проти Референтного ЛЗ) суб'єкти, які надавали оцінювані дані для обох видів лікування, що представляли інтерес, повинні були бути включені до ФК та статистичного аналізу. У цьому випробуванні представляли інтерес порівняння Досліджуваний ЛЗ-1 проти Референтного ЛЗ та Досліджуваний ЛЗ-2 проти Референтного ЛЗ.</p> <p>Співвідношення геометричних середніх значень LS з відповідним 90% довірчим інтервалом, розраховане на основі експоненціальної різниці між кожною рецептурою Досліджуваного ЛЗ та Референтного ЛЗ для логарифмічно перетворених параметрів C<sub>max</sub> та AUC<sub>0-T</sub> знаходились в межах прийнятності від 80,00 до 125,00% діапазону біоеквівалентності.</p>	
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку препарату визначали шляхом оцінки небажаних явищ (НЯ), стандартних лабораторних оцінок серологічних тестів на вагітність та показників життєво важливих функцій.	
18. Статистичні методи	<p>Основні параметри поглинання та диспозиції були розраховані з використанням некомпонентного підходу з припущенням логарифмічно-лінійної кінцевої фази. Правило трапеції було використано для оцінки площі під кривою. Оцінка кінцевої фази базувалася на максимізації коефіцієнта детермінації. Фармакокінетичними параметрами цього дослідження були C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC<sub>0-T</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>, залишкова площа, λ<sub>z</sub> та T<sub>1/2</sub>.</p> <p>Статистичний аналіз базувався на моделі параметричного дисперсного аналізу (ANOVA) фармакокінетичних параметрів; двосторонній 90% довірчий інтервал відношення геометричних середніх для C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-T</sub> та AUC<sub>0-∞</sub> базувався на ln-трансформованих даних; параметр T<sub>max</sub> був ранго-перетворений.</p>	
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Історія хвороби під час скринінгу включала всі запитання медичного та клінічного персоналу, пов'язані із самопочуттям суб'єкта та історією відповідних минулих медичних подій/ досвіду. Історія хвороби включала всі демографічні дані (вік, стать, раса, вага тіла з урахуванням одягу для приміщення, зріст та ІМТ) та базові характеристики. Також були звички щодо прийому алкоголю та паління.	
20. Результати ефективності	<p><b>Досліджуваний ЛЗ-1 проти Референтного ЛЗ</b></p> <p><b>Фармакокінетичні параметри</b></p> <p><b>Декскетопрофен</b></p>	
	ПАРАМЕТР	<p>Досліджуваний ЛЗ-1 (Серія № R43134) (n=35)<sup>b</sup></p>
		<p>Референтний ЛЗ (n=35)<sup>b</sup></p>

	СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	С.V. (%)	СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	С.V. (%)
C <sub>max</sub> (нг/мл)	3570.9	(30.5)	3408.4	(33.0)
ln (C <sub>max</sub> )	8.1285	(4.3)	8.0732	(4.6)
T <sub>max</sub> (год) <sup>a</sup>	0.50	(0.25-1.50)	0.50	(0.25-2.50)
AUC <sub>0-T</sub> (нг·год/мл)	4338.3	(22.9)	4393.4	(21.9)
ln (AUC <sub>0-T</sub> )	8.3517	(2.6)	8.3648	(2.6)
AUC <sub>0-∞</sub> (нг·год/мл)	4456.7	(22.7)	4539.0	(22.0)
ln (AUC <sub>0-∞</sub> )	8.3790	(2.6)	8.3971	(2.6)
Залишкова площа (%)	3.36	(22.8)	3.25	(25.9)
λ <sub>z</sub> (год <sup>-1</sup> )	0.4666	(18.9)	0.4758	(22.9)
T <sub>1/2</sub> (год)	1.54	(22.1)	1.53	(22.5)

<sup>a</sup> представлені медіана та діапазон

<sup>b</sup> n = 34 для AUC<sub>0-∞</sub>, залишкова площа, λ<sub>z</sub> і T<sub>1/2</sub>

### Статистичний аналіз

#### Декскетопрофен

ПАРАМЕТР	ВНУТРІ ШНЬОСУБ' ЄКТНА ВАРІА БЕЛЬНІСТЬ	ГЕОМЕТРИЧНІ СЕРЕДНІ КВАДРАТИЧНІ ЗНАЧЕННЯ <sup>a</sup>		ВІДНО ШЕННЯ (%)	90 % ДОВІРЧІ ІНТЕРВАЛИ (%)	
		Досліджува ний ЛЗ-1 (Серія № R43134) (n=35)	Референт ний ЛЗ (n=35)		НИЖЧИЙ	ВИЩИЙ
C <sub>max</sub> (нг/мл)	21.3	3378.8	3203.7	105.47	96.84	114.86
AUC <sub>0-T</sub>	7.0	4232.2	4290.5	98.64	95.88	101.48

<sup>a</sup> одиницями є нг/мл для C<sub>max</sub> та нг·год/мл для AUC<sub>0-T</sub>

### Досліджуваний ЛЗ-2 проти Референтного ЛЗ

#### Фармакокінетичні параметри

#### Декскетопрофен

ПАРАМЕТР	Досліджуваний ЛЗ-2 (Серія № R43135) (n=35)	Референтний ЛЗ (n=35)



	СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	С.V. (%)	СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	С.V. (%)
C <sub>max</sub> (нг/мл)	3378.4	(30.8)	3408.4	(33.0)
ln (C <sub>max</sub> )	8.0808	(3.7)	8.0732	(4.6)
T <sub>max</sub> (год) <sup>a</sup>	0.50	(0.33-1.50)	0.50	(0.25-2.50)
AUC <sub>0-T</sub> (нг·год/мл)	4317.6	(23.1)	4393.4	(21.9)
ln (AUC <sub>0-T</sub> )	8.3458	(2.7)	8.3648	(2.6)
AUC <sub>0-∞</sub> (нг·год/мл)	4461.1	(22.8)	4540.0	(21.7)
ln (AUC <sub>0-∞</sub> )	8.3792	(2.6)	8.3980	(2.6)
Залишкова площа (%)	3.28	(26.8)	3.26	(25.5)
λ <sub>z</sub> (год <sup>-1</sup> )	0.4773	(19.0)	0.4750	(22.7)
T <sub>1/2</sub> (год)	1.50	(19.0)	1.53	(22.2)

<sup>a</sup> представлені медіана та діапазон

**Статистичний аналіз  
Дескетопрофен**

ПАРАМЕТР	ВНУТРІ ШНЬОСУБ' ЄКТНА ВАРІА БЕЛЬНІСТЬ	ГЕОМЕТРИЧНІ СЕРЕДНІ КВАДРАТИЧНІ ЗНАЧЕННЯ <sup>a</sup>		ВІДНО ШЕННЯ (%)	90 % ДОВІРЧІ ІНТЕРВАЛИ (%)	
		Досліджува ний ЛЗ-2 (Серія № R43135) (n=35)	Референт ний ЛЗ (n=35)		НИЖЧИЙ	ВИЩИЙ
C <sub>max</sub> (нг/мл)	25.5	3232.1	3195.6	101.14	91.36	111.98
AUC <sub>0-T</sub>	6.7	4208.3	4289.1	98.12	95.49	100.82

<sup>a</sup> одиницями є нг/мл для C<sub>max</sub> та нг·год/мл для AUC<sub>0-T</sub>


  
 Підписав Вірю  
 Гончарова

<p>21. Результати оцінки безпеки</p>	<p>У ході цього дослідження жодного випадку смерті або серйозних небажаних явищ (СНЯ) не зафіксовано. Жодна особа, яка брала участь у дослідженні, не була виключена дослідником з міркувань безпеки. В цілому було зареєстровано 3 НЯ у 3 (8,3%) з 36 пацієнтів, які брали участь у цьому дослідженні. 3-поміж цих явищ 2 було виявлено після прийому досліджуваного лікарського засобу 2, та 1- після прийому референтного лікарського засобу. Жодного НЯ не було виявлено після прийому досліджуваного лікарського засобу 1. Більшість НЯ не пов'язували із прийомом лікарських засобів (2 НЯ; 67%), і всі вони зникли наприкінці дослідження. Під час проведення дослідження не виникало жодних нових проблем, які стосувалися б питання безпеки.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Досліджуваний лікарський засіб 1 (Декскетопрофен, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 25 мг, Серія № R43134, Крка, д.д., Ново место, Словенія, ЄС, вважається біоеквівалентним референтному лікарському засобу (Симпал®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 25 мг, Власник Реєстраційного посвідчення: Лабораторіос Менаріні С.А., Іспанія, ЄС) в умовах прийому натще.</p> <p>Досліджуваний лікарський засіб 2 (Декскетопрофен, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 25 мг, Серія № R43135, Крка, д.д., Ново место, Словенія, ЄС, вважається біоеквівалентним референтному лікарському засобу (Симпал®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 25 мг, Лабораторіос Менаріні С.А., Іспанія, ЄС) в умовах прийому натще.</p> <p>Обидва досліджувані лікарські засоби були визнані біоеквівалентними референтному лікарському засобу. На основі дещо кращої технологічності та хімічної стабільності рецептури R43135 (досліджуваний лікарський засіб 2), саме його рецептура була підтверджена як остаточний склад препарату.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)  
Яня Рецель  
 (П. І. Б.)



*Григоренко Віктор  
 Гончарова О.П.*

Annex 30  
to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,  
submitted for state registration (re-registration),  
as well as expert review of material for changes to registration materials  
during the validity of the registration certificate  
(art. 4, section IV)

Clinical research report

1. Name of medicinal product (if available – Dekenor® film-coated tablets 25 mg  
number of registration certificate):

2. The applicant KRKA, d. d., Novo mesto

3. Manufacturer

**Manufacture of the bulk finished product, Primary  
and secondary packaging, batch control of the finished  
product and batch release of the finished product:**

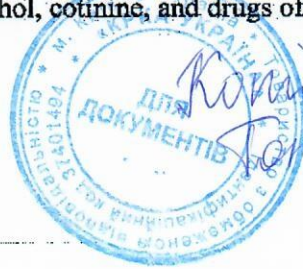
KRKA, d. d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

4. the undertaken study:                                      x    yes        o    no                                      if not explain

 KRKA UKRAINE  
ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ  
Keris Vifno  
Товарова  
[Signature]

- 1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned      Generic application; line extension of marketing authorisation
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research      **Title of Study:** Single Dose Crossover Comparative Bioavailability Study of Dexketoprofen 25 mg Film-coated Tablets in Healthy Male and Female Volunteers / Fasting State, study code 17-561
6. Phase of clinical research      1 (bioequivalence)
7. Time frame of clinical research      from 17th February 2018 until 27th March 2018
8. Countries where the clinical research was conducted      Canada
9. The number of persons under investigation:      Planned and included: 36  
Considered in the pharmacokinetic and statistical analysis: 35  
Participation discontinued: 1 subject withdrawn from the study due to positive screening of cotinine prior period 2 dosing.
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research      The objective of this study was to evaluate and compare the pharmacokinetics (PK) of three different formulations of dexketoprofen after a single oral dose administration under fasting conditions.
11. Clinical research design      A single center, randomized, single dose, laboratory-blinded, 3-period, 6-sequence, crossover comparative bioavailability study conducted under fasting conditions on 36 healthy male and female subjects.
12. Main inclusion criteria      Male or female, at least 18 years of age but not older than 55 years. The main inclusion criteria were:  
• signed informed consent form (ICF)  
• healthy adult volunteers  
• non- or ex-smokers  
• body mass index (BMI) within 18.5 kg/m<sup>2</sup> to 30.0 kg/m<sup>2</sup>  
• no clinically significant abnormality found in the 12-lead electrocardiogram (ECG) performed at study entry  
• negative pregnancy test for female subjects  
• healthy according to medical history, complete physical examination (including vital signs) and laboratory tests (general biochemistry, hematology and urinalysis), including negative Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatitis B and Hepatitis C tests as well as negative screening of alcohol, cotinine, and drugs of abuse.

Копія білму  
Торрапова  
ОЯ





13. Test medicinal product, method of administration, strength

Test 1: Dexketoprofen 25 mg film-coated tablet  
Method of administration: Oral  
Strength: 25 mg  
Batch no.: R43134

Test 2: Dexketoprofen 25 mg film-coated tablet  
Method of administration: Oral  
Strength: 25 mg  
Batch no.: R43135

14. Reference substance, dose, method of administration, strength

Reference Product: Sympal® 25 mg film-coated tablet (dexketoprofen)  
Method of administration: Oral  
Strength: 25 mg  
Batch no.: 71090

15. Concomitant therapy

No concomitant therapy allowed (including over-the-counter (OTC) products for 7 days prior to the first dosing and during the study, systemic contraceptives and hormone replacement therapy NOT permitted for female subjects)

16. Efficacy evaluation criteria

Assessment of bioequivalence was done by comparing pharmacokinetic parameters of the three different formulations of dexketoprofen after a single oral dose administration under fasting conditions. For each comparison (Test-1 vs Reference and Test-2 vs Reference), subjects who provided evaluable data for both treatments of interest were to be included in the PK and statistical analysis. In this trial, the comparisons of interest were Test-1 versus Reference and Test-2 versus Reference. The ratio of geometric LSmeans with corresponding 90% confidence interval calculated from the exponential of the difference between each Test formulation and the Reference formulation for the ln-transformed parameters  $C_{max}$  and  $AUC_{0-T}$  were all to be within the 80.00 to 125.00% bioequivalence range.

17. Safety assessment criteria

Safety was evaluated through assessment of adverse events (AEs), standard laboratory evaluations Serum Pregnancy Tests, and vital signs.

18. Statistical methods

The main absorption and disposition parameters were calculated using a non-compartmental approach with a log-linear terminal phase assumption. The trapezoidal rule was used to estimate area under the curve. The terminal phase estimation was based on maximizing the coefficient of determination. The pharmacokinetic parameters of this trial were  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{0-T}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ , residual area,  $\lambda_Z$  and  $T_{half}$ .

*Konur Bifuro*  
*Tonrahova*  
*OTV*

The statistical analysis was based on a parametric analysis of variance (ANOVA) model of the pharmacokinetic parameters; the two-sided 90% confidence interval of the ratio of geometric means for the C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-T</sub> and AUC<sub>0-∞</sub> was based on ln-transformed data; the T<sub>max</sub> parameter was rank-transformed.

19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)

The medical history at screening included all queries by the medical and clinical staff related to the subject's well-being and history of relevant past medical events/experiences. Medical history included all demographic data (age, gender, race, body weight adjusted for indoor clothing, height, and BMI) and baseline characteristics. Alcohol and smoking habits were also recorded.

20. Efficiency results

**Test-1 versus Reference  
Pharmacokinetic Parameters  
Dexketoprofen**

PARAMETER	TEST-1 (Batch no.: R43134) (n=35) <sup>b</sup>		REFERENCE (n=35) <sup>b</sup>	
	MEAN	C.V. (%)	MEAN	C.V. (%)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3570.9	(30.5)	3408.4	(33.0)
ln (C <sub>max</sub> )	8.1285	(4.3)	8.0732	(4.6)
T <sub>max</sub> (hours) <sup>a</sup>	0.50	(0.25-1.50)	0.50	(0.25-2.50)
AUC <sub>0-T</sub> (ng·h/mL)	4338.3	(22.9)	4393.4	(21.9)
ln (AUC <sub>0-T</sub> )	8.3517	(2.6)	8.3648	(2.6)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	4456.7	(22.7)	4539.0	(22.0)
ln (AUC <sub>0-∞</sub> )	8.3790	(2.6)	8.3971	(2.6)
Residual area (%)	3.36	(22.8)	3.25	(25.9)
λ <sub>Z</sub> (hours <sup>-1</sup> )	0.4666	(18.9)	0.4758	(22.9)
T <sub>1/2f</sub> (hours)	1.54	(22.1)	1.53	(22.5)

<sup>a</sup> Median and range are presented

<sup>b</sup> n=34 for AUC<sub>0-∞</sub>, residual area, λ<sub>Z</sub> and T<sub>1/2f</sub>

**Statistical Analysis  
Dexketoprofen**

PARAMETER	INTRA-SUBJECT C.V. (%)	GEOMETRIC LSMEANS <sup>a</sup>		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)	
		TEST-1 (Batch no.: R43134) (n=35)	REFERENCE (n=35)		LOWER	UPPER
C <sub>max</sub>	21.3	3378.8	3203.7	105.47	96.84	114.86
AUC <sub>0-T</sub>	7.0	4232.2	4290.5	98.64	95.88	101.48

<sup>a</sup> units are ng/mL for C<sub>max</sub> and ng·h/mL for AUC<sub>0-T</sub>



**Test-2 versus Reference  
Pharmacokinetic Parameters  
Dexketoprofen**

PARAMETER	TEST-2 (Batch no.: R43135) (n=35)		REFERENCE (n=35)	
	MEAN	C.V. (%)	MEAN	C.V. (%)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3378.4	(30.8)	3408.4	(33.0)
ln (C <sub>max</sub> )	8.0808	(3.7)	8.0732	(4.6)
T <sub>max</sub> (hours) <sup>a</sup>	0.50	(0.33-1.50)	0.50	(0.25-2.50)
AUC <sub>0-T</sub> (ng·h/mL)	4317.6	(23.1)	4393.4	(21.9)
ln (AUC <sub>0-T</sub> )	8.3458	(2.7)	8.3648	(2.6)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	4461.1	(22.8)	4540.0	(21.7)
ln (AUC <sub>0-∞</sub> )	8.3792	(2.6)	8.3980	(2.6)
Residual area (%)	3.28	(26.8)	3.26	(25.5)
λ <sub>Z</sub> (hours <sup>-1</sup> )	0.4773	(19.0)	0.4750	(22.7)
T <sub>half</sub> (hours)	1.50	(19.0)	1.53	(22.2)

<sup>a</sup> Median and range are presented

**Statistical Analysis  
Dexketoprofen**

PARAMETER	INTRA-SUBJECT C.V. (%)	GEOMETRIC LSMEANS <sup>a</sup>		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)	
		TEST-2 (Batch no.: R43135) (n=35)	REFERENCE (n=35)		LOWER	UPPER
C <sub>max</sub>	25.5	3232.1	3195.6	101.14	91.36	111.98
AUC <sub>0-T</sub>	6.7	4208.3	4289.1	98.12	95.49	100.82

<sup>a</sup> units are ng/mL for C<sub>max</sub> and ng·h/mL for AUC<sub>0-T</sub>

**21. Safety results**

No serious adverse events (SAE) and no deaths were reported for any of the subjects enrolled in this study. No subject was withdrawn by the investigator for safety reasons. A total of 3 AEs were reported in 3 of the 36 subjects (8.3%) who participated in this study. Of these events, 2 occurred after administration of Test-2 and 1 after administration of the Reference. No AEs were reported by subjects administered Test-1. Most of the AEs were considered not related to drug administration (2 AEs; 67%) and all of them were resolved at the end of the study.



No new safety concerns were raised during the conduct of the study.

22. Conclusion (evaluation)

Test-1 formulation (Dexketoprofen 25 mg film-coated tablets, Batch no.: R43134, Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia, EU) is judged to be bioequivalent to the Reference formulation (Sympal® 25 mg film-coated tablets, MAH: Laboratorios Menarini S.A., Spain, EU) under fasting conditions.

Test-2 formulation (Dexketoprofen 25 mg film-coated tablets, Batch no.: R43135, Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia, EU) is judged to be bioequivalent to the Reference formulation (Sympal® 25 mg film-coated tablets, Laboratorios Menarini S.A., Spain, EU) under fasting conditions.

Both test formulations were confirmed as bioequivalent to the reference product. Based on slightly better processability and chemical stability of formulation R43135 (Test 2) was confirmed as final formulation.

Applicant (holder of registration certificate) Janja Recelj (name) [Signature] (signature)



to the Procedure of registration materials examination of medicinal products, submitted for state registration (re-registration), as well as expert review of material for changes to registration materials during the validity of the registration certificate (art. 4, section IV)

Preclinical research report

1. Name of medicinal product (if available – Dekenor® film-coated tablets 25 mg number of registration certificate):

1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned Generic drug product

2) the undertaken study: o yes x no if not explain

Pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological properties of dexketoprofen are well known.

As dexketoprofen is a widely used, well-known active substance, additional studies and further studies are not required.

2. Pharmacology:

1) primary pharmacodynamics /

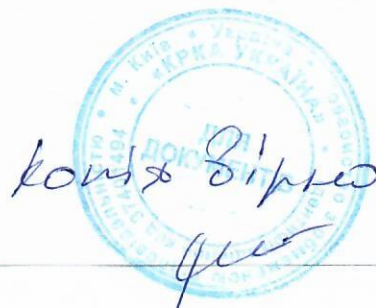
2) secondary pharmacodynamics /

3) safety pharmacology /

4) pharmacodynamic interactions /

3. Pharmacokinetics:

1) analytical methods and reports concerning their validation /



- 2) absorption /
- 3) distribution /
- 4) metabolism /
- 5) excretion /
- 6) pharmacokinetic interactions (preclinical) /
- 7) other pharmacokinetic studies /
- 4. Toxicology:
  - 1) single-dose toxicity /
  - 2) toxicity in case of repeated injections /
  - 3) genotoxicity: /  
*in vitro*  
*in vivo* (including additional toxicokinetic assessment) /
  - 4) carcinogenicity: /  
long-term studies /  
short-term or medium-term studies /  
additional research /
  - 5) reproductive toxicity and toxic effects on offspring development: /  
impact on fertility and early embryonic development /  
embryotoxicity /

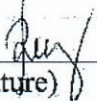
Копія згідно  
ДЛЯ ДОКУМЕНТАЦІЇ  
ІНСТИТУТ «М. АНІС» УВАЖАЄ ЗА ВАЖЛИВИМ  
СЕРІАЛ 01484  
ДЛЯ ДОКУМЕНТАЦІЇ  
ІНСТИТУТ «М. АНІС» УВАЖАЄ ЗА ВАЖЛИВИМ  
СЕРІАЛ 01484

- prenatal and postnatal toxicity /
- studies in which the medicine is administered to offspring (non-mature animals) and/or evaluated for long-term effects /
- 6) local tolerability /
- 7) additional toxicity studies: /
- antigenicity (antibody formation) /
- immunotoxicity /
- study of mechanisms of action /
- drug dependance /
- metabolite toxicity /
- toxicity of impurities /
- other /

5. Conclusions on preclinical study

Pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological properties of dexketoprofen are well known. No further non-clinical studies are required. Abridged applications avoid the need for repetitive tests on animals. The non-clinical overview is therefore based on a review of data available in several scientific databases or published in relation to the active ingredient.

Applicant (holder of registration certificate)

  
 (signature)

Janja Recelj  
 (Name)



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): Декенор®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг

1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація Генеричний лікарський засіб

2) проведені дослідження  так  ні Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості декскетопрофену добре відомі.

Оскільки декскетопрофен є широко використовуваною, добре відомою активною речовиною, додаткові дослідження та подальші 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 /

М. М. МЕРКА  
ДЛЯ ДОКУМЕНТУ  
Переклад вірно  
[Signature]



- 5
- 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: *in vitro* /

*in vivo* (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 /

Менеджер з'ївно  
Уст



ембріотоксичність /

пренатальна і постнатальна токсичність /

дослідження, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія /

б) 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 Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості декскетопрофену добре відомі. Подальші доклінічні дослідження не вимагаються

Для типу процедури **Зміна, що потребує нової реєстрації** немає необхідності щодо повторних випробувань на тваринах. Отже, доклінічний звіт ґрунтується на огляді даних, наявних у декількох наукових базах даних або опублікованих щодо активного інгредієнта.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

**Яня Рецель**

(П. І. Б.)

Переклад з/у  
