

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)	<b>ВОЛЬТАРЕН ФОРТЕ 24 ГОДИНИ</b>
2. Заявник	ТОВ «Халеон Україна»
3. Виробник	Фідія Фармацевтичі С.п.А. Fidia Farmaceutici S.p.A.
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	гібридний
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, в паралельних групах клінічне дослідження, фаза III, препарату Диклофенак натрію 140 мг, пластир лікувальний з доведення ефективності, що є аналогічною такій для препарату Flector та переважає таку для плацебо, в пацієнтів з ударними травмами кінцівок.  Номер клінічного випробування: EQ17-16-02 EUDRACT NUMBER: 2017-003526-32
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	з 25.05.2018 по 27.10.2018

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Всього 16 дослідницьких центрів, з яких 2 центри у Німеччині, 2 – в Італії та 12 – в Угорщині.
9. Кількість досліджуваних	запланована: 214 фактична: 214
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета цього дослідження полягала в тому, щоб продемонструвати покращену ефективність тестового пластиру з диклофенаком натрію 140 мг (кратність застосування – один раз на добу) порівняно з референтним пластиром з диклофенаком-еполаміном (diclofenac epolamine, DIER) 180 мг, Flector® (кратність застосування – один раз на добу), та що як досліджуваний, так і референтний пластир (кратність застосування – один раз на добу) мають позитивні результати порівняно з плацебо у зменшенні болю у стані спокою через <math>72 \pm 2</math> години (4-й день) після початку лікування у пацієнтів з больовим та флогістичним (запальною реакцією) синдромом внаслідок гострих травматичних уражень (травми/контузії) кінцівок.</p> <p>Вторинні цілі дослідження полягали в оцінці:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ефективності досліджуваного лікарського засобу порівняно з референтним препаратом та плацебо щодо полегшення болю (біль у спокої та біль при русі), споживання допоміжних препаратів для надання невідкладної допомоги та глобальної оцінки ефективності пацієнтами;</li> <li>- Адгезії досліджуваного препарату в місці нанесення порівняно з референтним препаратом та плацебо;</li> <li>- Загальної безпеки та місцевої переносимості досліджуваного лікарського засобу порівняно з референтним препаратом та плацебо.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Фаза III, міжнародне, багатоцентрове, рандомізоване, проспективне, подвійне сліпе, у паралельних групах, плацебо-контрольоване дослідження

12. Основні критерії включення	Чоловік або жінка, вік 18-65 років (включно); пацієнт з больовим та флогістичним (запальна реакція) синдромом внаслідок гострого травматичного ураження (травми/контузії) кінцівок; пацієнт з болем у стані спокою лише в одній ділянці поверхні кінцівки, що постраждала від травми/контузії; письмова інформована згода на участь у дослідженні, отримана відповідно до GCP; здатність пацієнта повністю усвідомити характер і мету дослідження, включаючи можливі ризики та побічні ефекти, а також здатність його співпрацювати з дослідником і виконувати вимоги всього дослідження (включаючи можливість відвідувати всі заплановані візити в рамках дослідження відповідно до встановлених часових рамок), на думку дослідника; гарний загальний стан здоров'я, визначений дослідником на основі даних анамнезу та фізикального обстеження; жінка дітородного віку (тобто не перебуває в менопаузі щонайменше один рік) повинна мати негативний результат тесту на вагітність до першого прийому досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ); наявність болю в стані спокою в ушкодженій ділянці, визначеного пацієнтом за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) $\geq 40$ мм та $\leq 80$ мм під час Візиту 1 на 100-мм шкалі.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Диклофенак натрію 140 мг, пластир лікувальний, місцеве застосування один раз на добу.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Диклофенак-еполамін (diclofenac epolamine, DIER) 180 мг, пластир, Flector®, місцеве застосування 1 раз на добу. Плацебо пластир, місцеве застосування один раз на добу.
15. Супутня терапія	Відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	Первинним критерієм ефективності дослідження була зміна від вихідного рівня показника за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) болю у стані спокою через $72 \pm 2$ години (4-й день)

	<p>після початку лікування (тобто показник за ВАШ болю, виміряний на досліджуваній ділянці під час Візиту 2).</p> <p>Вторинні критерії ефективності, які оцінювались під час дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Площа під кривою (AUC) для болю у стані спокою на 4-й та 8-й день (SPID<sub>0-4d</sub> та SPID<sub>0-8d</sub>);</li> <li>- Зміна від початкового рівня ВАШ для болю в спокої в інші часові точки дослідження (включаючи самостійні вимірювання пацієнтів в домашніх умовах);</li> <li>- Час до зникнення болю у стані спокою, визначений як значення ВАШ, що дорівнює або менше 5 мм при визначеному оцінюванні, за яким не слідує значення більше 5 мм при всіх наступних оцінюваннях;</li> <li>- Зміна від початкового рівня за ВАШ для болю при русі через <math>72 \pm 2</math> години (4-й день) та через <math>168 \pm 2</math> години (8-й день) після початку лікування;</li> <li>- Відсоток пацієнтів, які відповіли на лікування (визначається як зниження на <math>\geq 50\%</math> від вихідного рівня за ВАШ болю у спокої та при русі) на 4-й та 8-й день після початку лікування;</li> <li>- Відсоток пацієнтів, які застосовували допоміжні препарати (парацетамол), та споживання допоміжних препаратів протягом усього періоду дослідження;</li> <li>- Глобальна оцінка ефективності пацієнтом, проведена через <math>72 \pm 2</math> години (4-й день) та через <math>168 \pm 2</math> години (8-й день) після початку лікування;</li> <li>- Оцінка адгезії лікувального пластиру у місці накладання, яку проводили щодня пацієнти, а також через <math>72 \pm 2</math> години (4-й день) і через <math>168 \pm 2</math> години (8-й день) після початку лікування.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Критеріями безпеки дослідження були:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Короткі відомості про явища побічної дії (ПД) і частоту припинення лікування через ПД.</li> </ol>

	<p>2. Місцева переносимість (еритема, свербіж, печіння та місцевий біль) у місці застосування пластиру.</p> <p>3. Думка дослідника та пацієнта про місцеву переносимість.</p> <p>4. Зміна показників життєдіяльності (артеріальний тиск і частота серцевих скорочень) порівняно з початковим рівнем.</p> <p>5. Відхилення при фізикальному обстеженні.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Аналіз первинної кінцевої точки ефективності проводився на основі ІТТ, mITT та PPAS. Аналіз вторинних кінцевих точок ефективності проводився на основі ІТТ та PPAS. Аналіз кінцевих точок безпеки проводився на основі SAF.</p> <p>Аналіз відсутності переваг досліджуваного (диклофенак натрію 140 мг 1 раз на добу) порівняно з референтним (DIEP 180 мг 1 раз на добу) щодо зміни первинної кінцевої точки від вихідного рівня за ВАШ болю у стані спокою на <math>72 \pm 2</math> години (4-й день) проводили за допомогою змішаної лінійної моделі зі зміною від вихідного рівня до 4-го дня як залежної змінної, групою лікування та місцем проведення дослідження як фіксованими факторами моделі, вихідним показником ВАШ болю у стані спокою як коваріативою та пацієнтом як випадковим ефектом.</p> <p>Було проведено аналіз чутливості, що включав також загальну кількість препаратів для надання екстреної допомоги, використаних протягом усього дослідження в моделі.</p> <p>Порівняння між групами AUC для болю у стані спокою на 4-й та 8-й день (SPID<sub>0-4d</sub> та SPID<sub>0-8d</sub>) проводили за допомогою моделі дисперсійного аналізу (ANOVA), в якій лікування було фіксованим фактором.</p> <p>Час до зникнення болю в стані спокою аналізували за допомогою методу Каплана-Мейера. Для перевірки різниці між досліджуваним препаратом та референтним</p>

препаратом і плацебо застосовували метод Сідака.

Результати оцінки болю за ВАШ при русі оцінювали за допомогою моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA).

Для порівняння між групами за часткою пацієнтів, які застосовували допоміжні екстрені медичні препарати як на 4-й день дослідження, так і протягом усього періоду дослідження, використовували критерій хі-квадрат. Загальна кількість (у грамах) препаратів, використаних протягом усього дослідження, порівнювалася за допомогою ANCOVA-моделі, що включає лікування, місце та стать як фіксовані фактори, а також вихідний рівень ВАШ у стані спокою та вік як безперервні коваріати.

Глобальну оцінку ефективності, визначену за компонентом «Глобальне покращення» CGI-I, було проаналізовано за допомогою логістичної регресійної моделі для поздовжніх повторних категорійних результатів із застосуванням методу GEE (узагальнених оціночних рівнянь).

Було надано наступний розподіл частоти виникнення побічних реакцій при лікуванні (ПР): огляд ПР, включаючи кількість суб'єктів, у яких було зареєстровано щонайменше одна ПР, щонайменше одна ПР, пов'язана з лікуванням, щонайменше одна тяжка ПР, щонайменше одна надтяжка ПР, щонайменше одна надтяжка ПР, пов'язана з лікуванням, щонайменше одна ПР, що призвело до передчасної відміни препарату.

Результати адгезії лікувального пластиру у місці накладання були представлені у вигляді описової статистики за замовчуванням.

Результати місцевої переносимості (еритема, свербіж, печіння та місцевий біль) у місці застосування пластиру лікувального були узагальнені за групами лікування та візитами за допомогою стандартної описової статистики. Результати оцінки дослідником та пацієнтом місцевої переносимості були узагальнені за групами лікування та візитами за допомогою стандартної описової статистики. Узагальнення фактичних значень та змін порівняно з базовим

	візитом було надано для кожної групи лікування для кожного життєво важливого показника за допомогою стандартної описової статистики.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Чоловік або жінка, вік 18-65 років (включно); гарний загальний стан здоров'я, визначений дослідником на основі даних анамнезу та фізикального обстеження; жінка дітородного віку (тобто не перебуває в менопаузі щонайменше один рік) повинна мати негативний результат тесту на вагітність до першого прийому досліджуваного лікарського засобу.</p> <p>Загалом в дослідженні взяли участь 214 пацієнтів, і всі вони були рандомізовані для призначення групи лікування: 71 пацієнт був включений в групу для отримання диклофенаку натрію 140 мг (дослідна група) як препарату активного лікування, 72 пацієнти – для отримання ДІЕР 180 мг (Flector®) (референтна група) і 71 пацієнт – для отримання плацебо (група плацебо). Жоден із пацієнтів у будь-якій групі лікування не припинив дослідження.</p>
20. Результати ефективності	<p>- Результати первинної оцінки ефективності дослідження (зміна від вихідного рівня болю у стані спокою на 4-й день) показали, що як тестовий пластир з диклофенаком натрію 140 мг, так і референтний пластир з диклофенаком натрію 180 мг (Flector®) значно перевершували плацебо, тестовий препарат не поступався референтному препарату в усіх групах аналізів.</p> <p>- Середні показники SPID<sub>0-4d</sub> та SPID<sub>0-8d</sub> були вищими (достовірно для SPID<sub>0-8d</sub>) у двох групах активного лікування, ніж у групі плацебо.</p> <p>- Аналіз змін від вихідного рівня за ВАШ для болю у стані спокою в будь-який момент часу показав статистично значущі відмінності на користь досліджуваної групи порівняно з плацебо з 4-го по 8-й день та в середньому за період дослідження, а також на користь референтної групи порівняно з плацебо з 3-го по 8-й день та в середньому за період дослідження.</p> <p>- Зникнення болю у стані спокою було досягнуто у дещо більшої частки пацієнтів у</p>

	<p>досліджуваній групі порівняно з референтною групою та групою плацебо. Однак різниця між групами не була статистично значущою в жодному з порівнянь.</p> <p>- Середній ступінь зменшення болю при русі від вихідного рівня був вищим у двох групах активного лікування, ніж у групі плацебо, як на 4-й, так і на 8-й день, і був подібним у досліджуваній та референтній групах в обох часових точках.</p> <p>- Частка пацієнтів, які відчули ефективність на 4-й день, була дещо вищою в досліджуваній групі, ніж у групі порівняння та плацебо, тоді як частка таких пацієнтів на 8-й день, була значно вищою в досліджуваній групі, ніж у групі порівняння та плацебо.</p> <p>- Менша кількість пацієнтів у досліджуваній групі, ніж у референтній та плацебо групах, застосовували допоміжні препарати екстреного лікування протягом усього періоду дослідження. Не було статистично значущих відмінностей між групами в середній кумулятивній дозі парацетамолу, прийнятої за весь період дослідження.</p>
21. Результати безпеки	<p>1. Побічні реакції при лікуванні (ПР)</p> <p>Загалом про 16 ПР повідомлялося у 6 пацієнтів (8,5%) у досліджуваній групі, про 4 ПР - у 3 пацієнтів (4,2%) у групі порівняння та про 5 ПР - у 4 пацієнтів (5,6%) у групі плацебо. Пов'язані з лікуванням ПР були зареєстровані у 5 пацієнтів (7,0%) у досліджуваній групі (15 ПР), у 3 (4,2%) у референтній групі (4 ПР) та у 4 (5,6%) у групі плацебо (5 ПР). У жодній групі не спостерігалось жодних тяжких ПР, і жоден пацієнт у жодній групі не припинив дослідження через ПР.</p> <p>2. Місцева переносимість у місці застосування пластиру</p> <p>У всіх групах лікування не спостерігалось значних змін від вихідного рівня до 4-го та 8-го</p>

дня за показниками еритеми, свербезу та печіння.

### 3. Висновок дослідника щодо місцевої переносимості

На 4-й день повідомлялося про відмінну або добру переносимість у 65 пацієнтів (91,5%) у досліджуваній групі, 66 (91,7%) у референтній групі та 65 (91,5%) у групі плацебо; задовільна переносимість була у 5 пацієнтів (7,0%) в основній групі, у 4 (5,6%) в контрольній групі та у 4 (5,6%) в групі плацебо; і була поганою у 1 пацієнта (1,4%) в основній групі, у 2 (2,8%) в контрольній групі та у 2 (2,8%) в групі плацебо. На 8-й день у 64 пацієнтів (90,1%) основної групи, 68 (94,4%) групи порівняння та 61 (85,9%) групи плацебо було повідомлено про відмінну або добру переносимість препарату; задовільну переносимість - у 5 пацієнтів (7,0%) у досліджуваній групі, у 3 (4,2%) у референтній групі та у 7 (9,9%) у групі плацебо; і була поганою у 2 пацієнтів (2,8%) у досліджуваній групі, у 1 (1,4%) у референтній групі та у 3 (4,2%) у групі плацебо.

### 4. Висновок пацієнтів про місцеву переносимість

На 4-й день повідомлялося про відмінну або добру переносимість у 63 пацієнтів (88,7%) у досліджуваній групі, 66 (91,7%) у референтній групі та 63 (88,7%) у групі плацебо; задовільною була переносимість у 8 пацієнтів (11,3%) в основній групі, у 4 (5,6%) в контрольній групі та у 6 (8,5%) в групі плацебо; і незадовільною - у жодного пацієнта (0,0%) в основній групі, у 2 пацієнтів (2,8%) в контрольній групі та у 2 (2,8%) в групі плацебо. На 8-й день переносимість препарату була оцінена як відмінна або добра у 66 пацієнтів (93,0%) основної групи, 66 (91,7%) групи порівняння та 60 (84,5%) групи плацебо; задовільна переносимість була у 4 пацієнтів (5,6%) у досліджуваній групі, у 4 (5,6%) у референтній групі та у 7 (9,9%) у групі плацебо; і була поганою у 1 пацієнта (1,4%) у досліджуваній

	<p>групі, у 2 (2,8%) у референтній групі та у 4 (5,6%) у групі плацебо.</p> <p>5. Життєві показники</p> <p>В усіх групах лікування не спостерігалось суттєвих змін ЧСС, САТ, ДАТ, температури тіла та частоти дихання від початкового рівня до 4-го та 8-го дня.</p> <p>6. Фізикальне обстеження</p> <p>У жодній групі не було виявлено значущих змін у результатах фізикального обстеження від початкового рівня до 8-го дня.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Результати первинної оцінки ефективності дослідження (зміна від вихідного рівня болю у стані спокою на 4-й день) показали, що як тестовий пластир з диклофенаком натрію 140 мг, так і референтний пластир з диклофенаком натрію 180 мг (Flector®) значно перевершували плацебо, тестовий препарат не поступався референтному препарату в усіх групах аналізів.</li> <li>- Середні показники SPID<sub>0-4d</sub> та SPID<sub>0-8d</sub> були вищими (достовірно для SPID<sub>0-8d</sub>) у двох групах активного лікування, ніж у групі плацебо.</li> <li>- Аналіз змін від вихідного рівня за ВАШ для болю у стані спокою в будь-який момент часу показав статистично значущі відмінності на користь досліджуваної групи порівняно з плацебо з 4-го по 8-й день та в середньому за період дослідження, а також на користь референтної групи порівняно з плацебо з 3-го по 8-й день та в середньому за період дослідження.</li> <li>- Зникнення болю у стані спокою було досягнуто у дещо більшій частці пацієнтів у досліджуваній групі порівняно з референтною групою та групою плацебо. Однак різниця між групами не була статистично значущою в жодному з порівнянь.</li> <li>- Середній ступінь зменшення болю при русі від вихідного рівня був вищим у двох групах активного лікування, ніж у групі плацебо, як на 4-й, так і на 8-й день, і був подібним у</li> </ul>

	<p>досліджуваній та референтній групах в обох часових точках.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Частка пацієнтів, які відчували ефективність на 4-й день, була дещо вищою в досліджуваній групі, ніж у групі порівняння та плацебо, тоді як частка таких пацієнтів на 8-й день, була значно вищою в досліджуваній групі, ніж у групі порівняння та плацебо.</li><li>- Менша кількість пацієнтів у досліджуваній групі, ніж у референтній та плацебо групах, застосовували допоміжні препарати екстреного лікування протягом усього періоду дослідження. Не було статистично значущих відмінностей між групами в середній кумулятивній дозі парацетамолу, прийнятої за весь період дослідження.</li><li>- Порівняння між групами за оцінкою ефективності пацієнтами не виявило статистично значущих відмінностей.</li><li>- У всіх групах лікування відзначався загальний достатній рівень адгезії лейкопластиру в місці накладання як на 4-й, так і на 8-й день лікування.</li><li>- Як досліджуваний, так і референтний препарати добре переносилися з точки зору небажаних явищ, місцевої переносимості в ділянці накладання та змін у життєво важливих показниках порівняно з вихідним рівнем.</li></ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<hr/> <p>(підпис)</p> <hr/> <p>(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)	<b>ВОЛЬТАРЕН ФОРТЕ 24 ГОДИНИ</b>
2. Заявник	ТОВ «Халеон Україна»
3. Виробник	Фідія Фармацевтичі С.п.А. Fidia Farmaceutici S.p.A.
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	гібридний
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Порівняльна біодоступність та місцева переносимість двох пластирів диклофенаку, які наносяться поверхнево та застосовуються один та два рази на добу здоровим добровольцям при повторному дозуванні.

	Номер клінічного випробування: EQI7-17-01 EUDRACT NUMBER: 2017-002548-34
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 28.11.2017 по 17.05.2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	1 дослідницький центр, країна розташування – Італія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 26 фактична: 26
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <p>Основною метою дослідження було оцінити середню біоеквівалентність у здорових добровольців між лікарським засобом Диклофенак натрію 140 мг у формі пластиру EQI7 у порівнянні з референтним лікарським засобом Flector®, обидва препарати у формі пластиру для місцевого застосування, що наноситься один та два рази на добу.</p> <p>Вторинні цілі:</p> <p>Вторинною метою дослідження була оцінка фармакокінетичного профілю в 1-й день, адгезії, місцевої переносимості та безпеки лікарського засобу Диклофенак натрію 140 мг у формі пластиру лікувального EQI7 у здорових добровольців у порівнянні з референтним лікарським засобом Flector® у формі пластиру для місцевого застосування, що наноситься один та два рази на добу.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Фаза III, двоетапне, відкрите, рандомізоване, одноцентрове, двопослідовне перехресне дослідження з повторними дозами
12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки, європеїдної/білої раси, віком від 18 до 55 років; індекс маси тіла (ІМТ) від 19 до 29 кг/м <sup>2</sup> включно; нормальні або клінічно незначущі результати фізикального обстеження; нормальні або клінічно незначущі

	<p>результати лабораторних досліджень; бажання і здатність пацієнта зрозуміти і підписати затверджену форму інформованої згоди; для жінок – не вагітні або такі, які не годують грудьми та використовують ефективні методи контрацепції під час дослідження (гормональні, бар'єрні або внутрішньоматкові засоби).</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Диклофенак натрію 140 мг у формі пластиру EQI7, пластир для місцевого застосування.</p> <p>EQI7 – код, присвоєний препарату компанією FIDIA Farmaceutici S.p.A.</p> <p>Під час частини 1 дослідження застосовували один пластир з інтервалом 24 години <math>\pm</math> 30 хвилин з 1-го по 6-й день та з інтервалом 24 години <math>\pm</math> 15 хвилин на годин <math>\pm</math> 15 хвилин на 7-й день, тоді як під час 2-ї частини дослідження один пластир накладали кожні 12 годин <math>\pm</math> 30 хвилин з інтервалом протягом 6 днів поспіль і один пластир накладали вранці 7-го дня з інтервалом 12 годин <math>\pm</math> 15 хвилин.</p> <p>Як у Частині 1, так і в Частині 2 пластир знімали за 15 хвилин до наступного запланованого накладання. Останній накладений пластир знімали через 24 години в Частині 1 і через 12 годин у Частині 2.</p> <p>Щоб уникнути ефекту сенсibiliзації, у другому періоді дослідження пластир накладали на частину поперекової ділянки, протилежну до тієї, що вже була оброблена в першому періоді дослідження.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Пластир для місцевого застосування Flector® містить 180 мг диклофенаку гідроксиетилпіролідину, що еквівалентно 140 мг натрію диклофенаку натрію. Доза та спосіб застосування були такими ж, як і для досліджуваного препарату.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Відсутня</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Первинні критерії оцінки:</p>

	<p>Первинними критеріями дослідження були концентрації диклофенаку в плазмі крові, тобто <math>C_{max}</math> та <math>AUC</math>, оцінені з 7-го по 9-й день.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>C_{ss, max}</math> (нг/мл): максимальна концентрація у плазмі крові, що спостерігалася на 7-й день.</li> <li>- <math>AUC_{tt}</math> (нг/мл*год): площа під кривою «концентрація-час» у плазмі крові в межах інтервалу дозування, оцінена на 7-й день.</li> </ul> <p>Вторинні критерії оцінки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Концентрації диклофенаку в плазмі (тобто <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math>) на 1-й день;</li> <li>- Оцінка за шкалою адгезії;</li> <li>- Інші фармакокінетичні параметри;</li> </ul> <p>Вторинні фармакокінетичні кінцеві точки <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> були отримані для кожного періоду на основі концентрацій диклофенаку в плазмі крові, зібраних у 1-й день відразу перед застосуванням пластиру та через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 і 12 годин після його нанесення.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Місцева переносимість (тобто оцінка подразнення та оцінка симптомів);</li> <li>- Загальна безпека (побічні реакції, результати лабораторних аналізів, показники життєдіяльності, ЕКГ та фізикальне обстеження).</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Біоеквівалентність між досліджуваним та референтним препаратом була визнана, якщо вона була продемонстрована для обох параметрів <math>C_{ss, max}</math> та <math>AUC_{tt}</math>. <math>C_{ss, max}</math> та <math>AUC_{tt}</math> були узагальнені за середнім геометричним, середнім арифметичним, стандартним відхиленням (SD), коефіцієнтом варіації (CV), медіаною, 1-м та 3-м квантилем, мінімумом та максимумом за оригінальною шкалою та середнім арифметичним, SD, CV, медіаною, 1-м та 3-м квантилем, мінімумом та максимумом за логарифмічно трансформованою шкалою. Лінійна модель змішаних ефектів була застосована до логарифмічно трансформованих даних <math>C_{ss, max}</math> та <math>AUC_{tt}</math> окремо з фактичною</p>

	<p>послідовністю, фактичним лікуванням та періодом як фіксованим ефектом та суб'єктом, вкладеним у фактичні послідовності, як випадковим ефектом.</p> <p>Фармакокінетичні результати були представлені за фактичною послідовністю лікування та за фактичним лікуванням.</p> <p>Середні показники адгезії з 2-го по 8-й день були розраховані та узагальнені за запланованим/фактичним лікуванням. Для визначення середнього показника адгезії була застосована модель змішаних ефектів з повторними вимірами.</p> <p>Було представлено зведену описову статистику оцінки подразнення в кожній часовій точці. Зведені описові статистичні дані в кожній часовій точці були представлені також для оцінок кожного з трьох симптомів: «свербіж», «печіння» та “локальний біль”.</p> <p>Побічні реакції (ПР) реєструвалися за фактичним лікуванням протягом двох періодів та за фактичною послідовністю лікування протягом періоду скринінгу. Було створено таблиці, що містять загальну інформацію про ПР із зазначенням загальної кількості подій та абсолютної і відносної частоти суб'єктів з ПР.</p> <p>Лабораторні дані (аналіз крові, біохімія, аналіз сечі та мікроскопія сечі) були узагальнені за фактичним лікуванням під час спостереження (9-й день - 2-й період) та у разі передчасного припинення лікування, разом з їх змінами порівняно зі скринінгом для Частини 1 та Частини 2.</p> <p>Життєві показники узагальнювалися за фактичним лікуванням за допомогою звичайної описової статистики для безперервних змінних під час спостереження (9-й день - 2-й період) та у разі передчасного припинення лікування. Фізикальні обстеження були узагальнені за фактичним лікуванням під час подальшого спостереження (9-й день - 2-й період) та у випадку передчасного припинення участі суб'єкта в дослідженні. 12-канальна ЕКГ була</p>
--	---

	узагальнена за фактичним лікуванням на момент спостереження (9-й день - 2-й період) та у випадку передчасного припинення участі у дослідженні.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Чоловіки та жінки, європеоїдної/білої раси, віком від 18 до 55 років;</p> <p>Індекс маси тіла (ІМТ) від 19 до 29 кг/м<sup>2</sup> включно;</p> <p>Нормальні або клінічно незначущі результати фізикального обстеження;</p> <p>Нормальні або клінічно незначущі результати лабораторних досліджень;</p> <p>Для жінок – не вагітні або такі, які не годують грудьми та використовують ефективні методи контрацепції під час дослідження (гормональні, бар'єрні або внутрішньоматкові засоби).</p>
20. Результати ефективності	<p>- Результати основного параметра дослідження (<math>C_{max}</math> та AUC на 7-9-й день) показали, що Flector® мав вищу системну біодоступність, ніж EQI7, як у 1-й, так і в 2-й частині дослідження. Співвідношення середніх геометричних значень між EQI7 та Flector® як для <math>C_{max}</math>, так і для AUC не вкладалося в межі біоеквівалентності (тобто 0,8-1,25), і тому біоеквівалентність не була доведена для обох змінних.</p> <p>- Результати <math>C_{max}</math> та AUC в 1-й день як у 1-й, так і в 2-й частині дослідження підтвердили вищу системну біодоступність препарату Flector® порівняно з EQI7, а також інші досліджувані параметри фармакокінетики показали, що лікування препаратом Flector® асоціювалося з вищими концентраціями диклофенаку, константою швидкості елімінації, AUC від прийому до останньої кількісно визначуваної концентрації, порівняно з EQI7. Час досягнення максимальної концентрації в плазмі був порівняним для двох досліджуваних препаратів.</p> <p>- Як у Частині 1, так і в Частині 2 дослідження дані про середню концентрацію диклофенаку в плазмі крові на 1-й день зростали з часом при</p>

	<p>застосуванні Flector®, тоді як рівні після застосування EQI7 залишалися низькими або нижче межі кількісного визначення. Така ж тенденція спостерігалася для даних про середню концентрацію диклофенаку в плазмі крові між 7-м і 9-м днями.</p> <p>- Як у першій, так і в другій частині дослідження EQI7 продемонстрував кращий профіль адгезії, ніж Flector®.</p>
21. Результати безпеки	<p>Як EQI7, так і Flector® були однаково добре переносимі з точки зору місцевої переносимості (оцінка подразнення та оцінка симптомів) та загальної безпеки (побічні реакції, лабораторні аналізи, показники життєдіяльності, ЕКГ та фізикальне обстеження).</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>- Результати основного параметра дослідження (<math>C_{max}</math> та AUC на 7-9-й день) показали, що Flector® мав вищу системну біодоступність, ніж EQI7, як у 1-й, так і в 2-й частині дослідження. Співвідношення середніх геометричних значень між EQI7 та Flector® як для <math>C_{max}</math>, так і для AUC не вкладалися в межі біоеквівалентності (тобто 0,8-1,25), і тому біоеквівалентність не була доведена для обох змінних.</p> <p>- Результати <math>C_{max}</math> та AUC в 1-й день як в 1-й, так і в 2-й частині дослідження підтвердили вищу системну біодоступність препарату Flector® порівняно з EQI7, а також інші досліджувані параметри фармакокінетики показали, що лікування препаратом Flector® асоціювалося з вищими концентраціями диклофенаку, константою швидкості елімінації, AUC від прийому до останньої кількісно визначуваної концентрації, порівняно з EQI7. Час досягнення максимальної концентрації в плазмі був порівнянним для двох досліджуваних препаратів.</p> <p>- Як у Частині 1, так і в Частині 2 дослідження дані про середню концентрацію диклофенаку в плазмі крові на 1-й день зростали з часом при застосуванні Flector®, тоді як рівні після застосування EQI7 залишалися низькими або</p>

нижче межі кількісного визначення. Така ж тенденція спостерігалася для даних про середню концентрацію диклофенаку в плазмі крові між 7-м і 9-м днями.

- Як у першій, так і в другій частині дослідження EQI7 продемонстрував кращий профіль адгезії, ніж Flector®.

- Як EQI7, так і Flector® були однаково добре переносимі з точки зору місцевої переносимості (оцінка подразнення та оцінка симптомів) та загальної безпеки (побічні реакції, лабораторні аналізи, показники життєдіяльності, ЕКГ та фізикальне обстеження).

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



*[Handwritten signature]*  
(підпис)  
*[Handwritten signature]*  
(П. І. Б.)

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):	<b>ВОЛЬТАРЕН ФОРТЕ 24 ГОДИНИ</b>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	гібридний
2) проведені дослідження	<b>так</b> ні    якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Спеціальні дослідження не проводилися.
2) вторинна фармакодинаміка	Спеціальні дослідження не проводилися.
3) фармакологія безпеки	Спеціальні дослідження не проводилися.
4) фармакодинамічні взаємодії	Спеціальні дослідження не проводилися.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Спеціальні дослідження не проводилися.
2) всмоктування	Спеціальні дослідження не проводилися.
3) розподіл	Спеціальні дослідження не проводилися.

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

дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Спеціальні дослідження не проводилися.
6) місцева переносимість	<p>Місцева переносимість Вольтарен Форте, пластиру лікувального вивчалась в наступних доклінічних дослідженнях:</p> <p>1. Потенціал Вольтарену Форте, пластиру лікувального індукувати та викликати відтерміновану дермальну сенсibiliзацію оцінювали на моделі морської свинки із використанням методів Бюлера (Buehler test). Результати дослідження вказують на те, що застосування досліджуваної речовини у розмірі 20*20 см не викликає реакції сенсibiliзації у морської свинки: через 24 та 48 годин після 6-годинного місцевого впливу не спостерігалось відповіді на досліджуваний або контрольний елемент як у досліджуваних, так і в контрольних групах тварин. Жодної реакції на негативний контроль (стерильну воду) не спостерігалось.</p> <p>2. Здатність Вольтарену Форте викликати подразнення шкіри було також досліджено <i>in vitro</i> за допомогою використання моделі реконструйованого епідермісу людини (RhE) під назвою EPISKIN™. Порожній, негативний і позитивний контролі дали прийнятні результати, як наслідок дослідження було визнано дійсним. Середня життєздатність клітин тканин, оброблених екстрактом досліджуваної речовини, після вилучення становила 100% і 99% відповідно в бавовняній олії та фізіологічному розчині. На основі отриманих результатів досліджуваний продукт класифікується як не подразнювальний для шкіри.</p> <p>3. Потенційну фототоксичність <i>in vitro</i> екстрактів діючої речовини досліджуваного пластиру і плацебо оцінювали на клітинах Balb/c 3T3. Життєздатність контрольних культур розчинника/екстракту була в межах нормального діапазону. Результати, отримані після обробки досліджуваним елементом і екстрактами плацебо, вказують на те, що згідно з</p>

	<p>керівництвом OECD №432 досліджувана речовина є фототоксичною в зазначених експериментальних умовах. Фототоксичність не визначалась під час обробками плацебо.</p> <p>4. Місцеву переносимість Вольтарену Форте, пластиру лікувального вивчали у 14-денному дослідженні, під час якого досліджуваний пластир розміром 5x7 см накладали під неоклюзійною пов'язкою на шкіру кроликів (по 10 кроликів в досліджуваній та контрольній групах) та піддавали щоденному 24-годинному впливу. Жодних клінічних ознак або інших пов'язаних з лікуванням змін, що вказують на системний ефект досліджуваного засобу, не спостерігалось у жодної тварини під час дослідження. Під час дослідження на тваринах, які отримували досліджуваний або контрольний препарат, подразнювального ефекту не спостерігалось. При посмертному макроскопічному спостереженні спостерігались множинні червоні ділянки в підшкірній речовині в локалізації впливу пластиря у 3 самок, які отримували досліджуваний препарат. Також спостерігалася одна червона зона в підшкірній ділянці необробленої шкіри одного контрольного самця. Як висновок, досліджуваний пластир можна вважати таким, що добре переноситься кроликами після 14-денного повторного 24-годинного місцевого застосування, хоча можуть бути доцільними додаткові дослідження для уточнення ознак, помічених під час посмертного спостереження.</p> <p>5. Проведене дослідження <i>in vitro</i> для оцінки потенціалу пошкодження рогівки досліджуваною речовиною шляхом кількісних вимірювань змін непрозорості та проникності рогівки великої рогатої худоби (ВРХ). Об'єкт тестування наносили на підготовлену рогівку ока ВРХ з попередньо визначеним рівнем її прозорості. Досліджуваний об'єкт інкубували на рогівці протягом 4 годин при температурі <math>32 \pm 1^\circ\text{C}</math>. Після вилучення тестового елемента вимірювали показник прозорості та проникності рогівки. За результатами дослідження розрахований IVIS (індекс подразнення <i>in vitro</i>)</p>
--	--

	становив 70,86, що вказує на значне пошкодження рогівки ока ВРХ. Згідно з керівництвом OECD №437 (липень 2013 р.), речовина з IVIS > 55 визначається як така, що викликає серйозні пошкодження очей, та повинна бути класифікована категорією I GHS.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Спеціальні дослідження не проводилися.
імунотоксичність	Спеціальні дослідження не проводилися.
дослідження механізмів дії	Спеціальні дослідження не проводилися.
лікарська залежність	Спеціальні дослідження не проводилися.
токсичність метаболітів	Спеціальні дослідження не проводилися.
токсичність домішок	Спеціальні дослідження не проводилися.
інше	<p>Проведені додаткові дослідження токсичності Вольтарену Форте мають наступні результати:</p> <p>1. Досліджуваний препарат, n-бутиловий ефір диклофенаку, досліджували на здатність індукувати генні мутації у тест-штамів <i>Salmonella typhimurium</i> та <i>Escherichia coli</i>, що вимірювали шляхом реверсії ауксотрофних штамів до прототрофних. Використовували п'ять тест-штамів TA1535, TA1537, TA98, TA100 та WP2 <i>uvrA</i>. Експерименти проводили як за відсутності, так і за наявності метаболічної активації, використовуючи фракцію S9 печінки щурів, після попереднього застосування фенобарбіталу та 5,6-бензофлаону. Тест-об'єкт використовували у вигляді розчину в диметилсульфоксиді. Ні токсичності, ні достовірного збільшення кількості мутованих колоній не спостерігалось з жодним тест-штамом, за будь-якого рівня дози, за відсутності або наявності метаболізму S9.</p> <p>Отже, можна зробити висновок, що n-бутиловий ефір диклофенаку не індукує зворотну мутацію у</p>

	<p>Salmonella typhimurium або Escherichia coli за відсутності або присутності метаболізму S9, за вказаних експериментальних умов.</p> <p>2. Випробуваний n-бутиловий ефір диклофенаку досліджували на здатність індукувати хромосомні аберації в культивованих лімфоцитах людини після обробки <i>in vitro</i> за відсутності та присутності метаболічної активації S9. У дослідження було включено три серії лікування. Короткочасну обробку проводили, коли клітини обробляли протягом 3 годин за наявності та відсутності метаболізму S9. Тривале (безперервне) лікування також проводили за відсутності метаболізму S9 до збору через 24 години. Досліджуваний продукт аналізували при максимальному рівні дози 352 мкг/мл і при наступних нижчих рівнях дози: 235, 156, 104, 69,5, 46,4, 30,9, 20,6 і 13,7 мкг/мл. Для безперервної серії лікування було включено додатковий рівень дози 9,16 мкг/мл. Для оцінки хромосомних аберацій було обрано рівні дози на основі цитотоксичності обробок досліджуваних об'єктів. Після обробки досліджуваною речовиною не спостерігалось статистично значущого збільшення частоти клітин з абераціями, за будь-якого рівня дози та умов обробки. Всі отримані результати знаходилися в межах розподілу контрольних даних, і метод лінійного тренду не виявив залежності між дозою та ефектом.</p> <p>Отже, можна зробити висновок, що n-бутиловий ефір диклофенаку не індукує хромосомні аберації в лімфоцитах людини після лікування <i>in vitro</i> за вказаних експериментальних умов.</p>
<p>5. Висновки щодо доклінічного вивчення</p>	<p>Згідно з результатами проведених досліджень місцевої переносимості Вольтарену Форте, пластиру лікувального, можна зробити висновок, що досліджуваний засіб не викликає реакції сенсibiliзації, є не подразнювальним для шкіри та добре переноситься після місцевого застосування, проте має ознаки фототоксичності та здатний викликати пошкодження рогівки ока. Висновки додаткових досліджень токсичності досліджуваного лікувального засобу вказують на</p>

те, що Вольтарен Форте не індукує розвиток генних мутацій у тест-штамів Salmonella typhimurium та Escherichia coli та не індукує хромосомні аберації в лімфоцитах людини після лікування in vitro за вказаних експериментальних умов.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



*[Handwritten signature]*  
(підпис)  
*Карпенко П. І.*  
(П. І. Б.)