ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	**ТЕМПОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ** суспензія оральна 200 мг/5 мл, по 100 мл у флаконі; по 1 флакону у комплекті зі шприцом-дозатором в картонній коробці		
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	**Гібридний лікарський засіб**		
2) проведені дослідження	Так ☐	**Ні ☑**	якщо ні, обґрунтувати
Це гібридний 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, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460 (зі змінами, чинна редакція) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС власні доклінічні дослідження не вимагаються			
2. Фармакологія:			
1) первинна фармакодинаміка	**Не застосовується**		
2) вторинна фармакодинаміка	**Не застосовується**		
3) фармакологія безпеки	**Не застосовується**		
4) фармакодинамічні взаємодії	**Не застосовується**		
3. Фармакокінетика:			
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	**Не застосовується**		
2) всмоктування	**Не застосовується**		
3) розподіл	**Не застосовується**		
4) метаболізм	**Не застосовується**		
5) виведення	**Не застосовується**		
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	**Не застосовується**		
7) інші фармакокінетичні дослідження	**Не застосовується**		
4. Токсикологія:			
1) токсичність у разі одноразового введення	**Не застосовується**		
2) токсичність у разі повторних введень	**Не застосовується**		
3) генотоксичність: *in vitro*	**Не застосовується**		
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	**Не застосовується**		

4) канцерогенність:	**Не застосовується**
довгострокові дослідження	**Не застосовується**
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	**Не застосовується**
додаткові дослідження	**Не застосовується**
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	**Не застосовується**
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	**Не застосовується**
ембріотоксичність	**Не застосовується**
пренатальна і постнатальна токсичність	**Не застосовується**
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	**Не застосовується**
6) місцева переносимість	**Не застосовується**
7) додаткові дослідження токсичності:	**Не застосовується**
антигенність (утворення антитіл)	**Не застосовується**
імунотоксичність	**Не застосовується**
дослідження механізмів дії	**Не застосовується**
лікарська залежність	**Не застосовується**
токсичність метаболітів	**Не застосовується**
токсичність домішок	**Не застосовується**
інше	**Не застосовується**
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	**Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості ібупрофену добре відомі.** **Відповідно до типу поданої заяви (гібридний лікарський засіб) додаткові доклінічні дослідження не проводились.** **Заявником надано огляд доклінічних даних, який ґрунтується на огляді профільних літературних джерел.**

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

АТ «Софарма», Болгарія

ПРЕДСТАВНИЦТВО «СОФАРМА» АД Для документів КОД ЄДРПОУ 21677826

(підпис)

Герасимчук І. П.

(П. І. Б.)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	**ТЕМПОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ** суспензія оральна 200 мг/5 мл, по 100 мл у флаконі; по 1 флакону у комплекті зі шприцом-дозатором в картонній коробці		
2. Заявник	**АТ «Софарма», Болгарія**		
3. Виробник	**АТ «Софарма», Болгарія**		
4. Проведені дослідження:	**Так** ☑	Ні ☐	якщо ні, обґрунтувати
Біоеквівалентність/ Bioequivalence			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	**Гібридний лікарський засіб**		
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите з трьома періодами перехресне клінічне дослідження для оцінки біоеквівалентності трьох лікарських форм ібупрофену 400 мг (Ібупрофен, суспензія 100 мг/5 мл та Ібупрофену суспензія 200 мг/5 мл у порівнянні з Junifen, суспензія 100 мг/5 мл) після одноразового застосування у здорових добровольців. FMLD-CALISTO 2%4%-15		
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I. Дослідження біоеквівалентності		
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: з 25.06.2012 по 26.07.2012		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія		
9. Кількість досліджуваних	запланована: 24 завершили дослідження: 24		
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити біодоступність ібупрофену суспензія оральна 2% (100 мг/5 мл) та 4% (200 мг/5 мл) у порівнянні з референтною формою (Junifen суспензія оральна 2%, виробництва Reckitt Benckiser Healthcare S.A.) в умовах натще у здорових добровольців обох статей та оцінити біоеквівалентність цих трьох лікарських засобів відповідно до критеріїв прийнятності, рекомендованих регуляторними агентствами. Додатково – оцінити переносимість цих трьох лікарських засобів.		
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, із застосуванням одноразової дози, з класичним перехресним дизайном з трьома періодами дослідження біоеквівалентності Ібупрофен, суспензія оральна 100 мг/5 мл (4%) та Ібупрофен (ТЕМПОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ), суспензія оральна 200 мг/5 мл (4%) у порівнянні з Junifen®, суспензія оральна 100 мг/5 мл (2%) після одноразового застосування натщесерце у здорових добровольців.		

12. Основні критерії включення	• Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі • Вік від 18 до 55 років. • Індекс маси тіла від 18,5 до 30 кг/м^2. • Не палять, не зловживають алкоголем та не приймають наркотики на час проведення дослідження. • На час проведення дослідження не приймають лікарські засоби (жінкам дозволяється приймати контрацептивні засоби). • Письмова інформована згода учасника дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб 1 (Т1) – Ібупрофен, суспензія оральна 100 мг/5 мл (2%) Досліджуваний лікарський засіб 2 (Т2) – Ібупрофен (ТЕМПОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ), суспензія оральна 200 мг/5 мл (4%) МНН: ібупрофен *Разова доза* – 400 мг *Спосіб застосування* – перорально натщесерце.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб (R) – Junifen®, суспензія оральна 100 мг/5 мл (2%) МНН: ібупрофен *Разова доза* – 400 мг *Спосіб застосування:* перорально натщесерце.
15. Супутня терапія	Впродовж всіх фаз дослідження добровольці не застосовували супутнє медикаментозне лікування, за винятком симптоматичного лікування препаратами без відомих взаємодій з ібупрофеном, головним чином парацетамолом (ацетамінофеном) та ацикловіром для місцевого застосування, та за винятком протизаплідних засобів. Жоден із цих засобів не взаємодіє з досліджуваними лікарськими засобами, і переважна їх більшість повністю вивелася до прийому досліджуваного лікарського засобу.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні параметри, що будуть аналізуватися: Первинні кінцеві точки: AUC(0-t) та Cmax розраховані на основі плазмових концентрацій обох ізомерів ібупрофену (R-ібупрофену та S-ібупрофену) у плазмі крові Вторинні кінцеві точки: • Tmax ізомерів ібупрофену (R-ібупрофену та S-ібупрофену) у плазмі крові • AUC (0-∞) Додаткові кінцеві точки: t1/2 (h); Vd (l); Cl (l/h); MRT (h)
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека ґрунтувалася на оцінці несприятливих явищ; клінічних та лабораторних обстеженнях.

18. Статистичні методи	Фармакокінетичні параметри були розраховані за допомогою WinNonlin Professional Edition версії 8.0 (Scientific Consulting, Inc, Cary USA) використовували дисперсійний аналіз (ANOVA) і 90% довірчий інтервал.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років та індексом маси тіла від 18,5 до 30.
20. Результати ефективності	Було залучено 24 добровольця, і всі вони завершили дослідження. Статистичні результати для первинних фармакокінетичних параметрів узагальнені нижче:

(R)-ібупрофен	**Середнє значення - стандартне відхилення (Mean – SD)**			**Оцінка біоеквівалентності (n=24)**		
	Ібупрофен 2% (n=24)		**Junifen® (n=24)**	**Співвідношення (Ratio)**		**90% довірчий інтервал**
AUC0-t (мкг*год/мл)	54.96	12.49	55.14	14.75	100.53	94.48 – 106.97
Cmax (мкг/мл)	19.23	5.31	17.45	3.58	108.82	101.86– 116.25
(R)-ібупрофен	**Середнє значення - стандартне відхилення (Mean – SD)**			**Оцінка біоеквівалентності (n=24)**		
	Ібупрофен 4% (ТЕМПОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ), (n=24)		**Junifen® (n=24)**	**Співвідношення (Ratio)**		**90% довірчий інтервал**
AUC0-t (мкг*год/мл)	55.96	13.60	55.14	14.75	102.01	95.86–108.54
Cmax (мкг/мл)	18.40	4.60	17.45	3.58	104.47	97.79–111.60
(S)-ібупрофен	**Середнє значення - стандартне відхилення (Mean – SD)**			**Оцінка біоеквівалентності (n=24)**		
	Ібупрофен 2% (n=24)		**Junifen® (n=24)**	**Співвідношення (Ratio)**		**90% довірчий інтервал**
AUC0-t (мкг*год/мл)	69.89	26.87	70.97	24.83	97.70	93.48– 102.11
Cmax (мкг/мл)	19.72	5.77	18.77	4.53	103.78	97.23– 110.76
(S)-ібупрофен	**Середнє значення - стандартне відхилення (Mean – SD)**			**Оцінка біоеквівалентності (n=24)**		
	Ібупрофен 4% (ТЕМПОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ), (n=24)		**Junifen® (n=24)**	**Співвідношення (Ratio)**		**90% довірчий інтервал**
AUC0-t (мкг*год/мл)	68.26	20.57	70.97	24.83	97.03	92.8 – 101.41
Cmax (мкг/мл)	18.73	3.61	18.77	4.53	100.53	94.19– 107.30

З наведеної вище таблиці видно, що 90% довірчі інтервали для логарифмічно перетворених AUC_{0-t} та C_{max} для енантіомерів ібупрофену досліджуваних та референтного лікарського засобу знаходяться в межах стандартного діапазону прийнятності від 80% до 125%.

21. Результати безпеки	Після прийому всіх трьох досліджуваних лікарських засобів не виявлено серйозних побічних явищ або значущих відхилень лабораторних показників. Всі три лікарські засоби мають подібний профіль безпеки та переносимості.
22. Висновок (заключення)	1. Фармакокінетичні параметри трьох лікарських засобів ібупрофену, отримані в цьому дослідженні, подібні до тих, що вже опубліковані в науковій літературі. 2. Ібупрофен, суспензія оральна 100 мг/5 мл (2%) та Ібупрофен (ТЕМПОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ), суспензія оральна 200 мг/5 мл (4%) продемонстрували біоеквівалентність препарату Junifen®, суспензія оральна 100 мг/5 мл (2%) при одноразовому пероральному прийомі дози 400 мг. 3. Загальний рівень небажаних явищ та профіль безпеки були співставними між трьома лікарськими засобами.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

АТ «Софарма», Болгарія

(підпис)

Герасимчук І. П.

(П. І. Б.)