

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Дарфен® Експрес
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>Justification:</i> Це Генеричний лікарський засіб (генерик). 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 (зі 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	—

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(П. І. Б.)

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

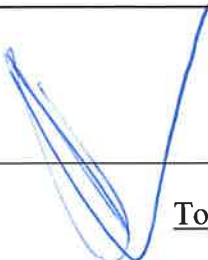
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Дарфен® Експрес
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
3. Виробник	Едефарм, С.Л, Іспанія / Edefarm, S.L.; Фармалідер, С.А., Іспанія / Farmalider, S.A.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <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	Рандомізоване відкрите клінічне перехресне клінічне дослідження з трьома періодами для оцінки біоеквівалентності трьох лікарських форм ібупрофену 400 мг (Ібупрофен, суспензія 100 мг/5 мл та Ібупрофен, суспензія 200 мг/5 мл у порівнянні з Junifen, суспензія 100 мг/5 мл) після одноразового застосування у здорових добровольців. Номер протоколу: FMLD-CALISTO 2%4%-15
6. Фаза клінічного випробування	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 фактична: рандомізовані — 24, завершили дослідження — 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета — оцінити відносну біодоступність двох тестових лікарських форм ібупрофену в порівнянні з іншою комерційною лікарською формою в якості контролю, щоб встановити їх еквівалентність за допомогою біоаналітичного методу з урахуванням хіральності. Вторинна мета — оцінити безпеку цих трьох лікарських форм.

11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове рандомізоване відкрите перехресне клінічне дослідження з трьома періодами із засліпленням біоаналітичного етапу для оцінки біоеквівалентності трьох лікарських форм ібупрофену 400 мг (Ібупрофен, суспензія 100 мг/5 мл [Дарфен® Експрес] та Ібупрофен, суспензія 200 мг/5 мл у порівнянні з Junifen®, суспензія 100 мг/5 мл) після одноразового застосування натщесерце у здорових добровольців.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі, які відповідали критеріям відбору: <ul style="list-style-type: none"> • Вік від 18 до 55 років. • Індекс маси тіла від 18,5 до 30 кг/м². • Некурці, на час проведення дослідження не зловживали алкоголем та не застосовували наркотики. • На час проведення дослідження не застосовували лікарські засоби (жінкам дозволялося приймати контрацептивні засоби). • Письмова інформована згода учасника дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тестовий лікарський засіб 1 (Т1): Ібупрофен [Дарфен® Експрес], суспензія оральна 100 мг/5 мл (2%) МНН: ібупрофен Спосіб застосування: після щонайменше 10-годинного періоду утримання від прийому їжі, добровольці приймали всередину перорально безпосередньо 20 мл лікарського засобу у формі суспензії і запивали водою в обсязі 240 мл з подальшим прийомом їжі лише через 5 годин. Тестовий лікарський засіб 2 (Т2): Ібупрофен, суспензія оральна 200 мг/5 мл (4%) МНН: ібупрофен Спосіб застосування: після щонайменше 10-годинного періоду утримання від прийому їжі, добровольці приймали всередину перорально безпосередньо 10 мл лікарського засобу у формі суспензії і запивали водою в обсязі 240 мл з подальшим прийомом їжі лише через 5 годин.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб (R): Junifen®, суспензія оральна 100 мг/5 мл (2%) МНН: ібупрофен Спосіб застосування: після щонайменше 10-годинного періоду утримання від прийому їжі, добровольці приймали всередину перорально безпосередньо 20 мл лікарського засобу у формі суспензії і запивали водою в обсязі 240 мл з подальшим прийомом їжі лише через 5 годин.
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	<p>Тестовий лікарський засіб вважається біоеквівалентним референтному, якщо стандартні 90% довірчі інтервали фармакокінетичних параметрів (AUC_{0-t} та C_{max}) у логарифмічно перетвореному вигляді знаходяться в межах 80,00–125,00%.</p> <p><i>Основні параметри, які визначалися:</i></p> <p>AUC_{0-t} (год·мкг/мл) — площа під кривими «час—концентрація енантіомерів ібупрофену» від 0 до останньої визначеної концентрації в час t, розрахована за допомогою лінійно-логарифмічного методу трапецій.</p> <p>C_{max} (мкг/мл) — максимальна концентрація енантіомерів ібупрофену в плазмі крові добровольців, що спостерігалася.</p> <p><i>Другорядні параметри, які визначалися:</i></p> <p>$AUC_{0-\infty}$ (год·мкг/мл) — площа під кривими «час—концентрація енантіомерів ібупрофену» від 0 до нескінченності, розрахована за допомогою лінійно-логарифмічного методу трапецій.</p> <p>T_{max} (год) — час досягнення максимальної концентрації енантіомерів ібупрофену в плазмі крові добровольців, що спостерігалася.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Відкрите опитування щодо побічних явищ, електрокардіографія у 12 відведеннях, оцінка життєво важливих показників (систолічний та діастолічний артеріальний тиск, частота скорочень серця, температура тіла в аксиллярній області) та аналіз крові та сечі
18. Статистичні методи	<p>Проведено дисперсійний аналіз (ANOVA) логарифмічно трансформованих показників фармакокінетики. Модель включала фактори «послідовність», «доброволець в послідовності», «період» та «лікарський засіб».</p> <p>Точкова оцінка та відповідний 90% довірчий інтервал були побудовані на логарифмічній шкалі для різниці «тестовий лікарський засіб мінус референтний лікарський засіб» з використанням залишкової дисперсії. Потім для точкового значення та відповідного 90% довірчого інтервалу на логарифмічній шкалі проводили зворотне перетворення для оцінки співвідношення «тестовий/референтний лікарський засіб».</p> <p>Фармакокінетичні параметри розраховували за допомогою WinNonlin Professional Edition версії 2.0 (Scientific Consulting, Inc, Кері, США).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	У дослідження включили 24 (11 чоловіків та 13 жінок) добровольця. Медіана віку добровольців становила 27,0 років (розмах від 19 до 40 років) та медіана маси тіла — 65,4 кг (розмах від 48,0 до 87,3 кг). 18 добровольців були європеїдної раси, 2 — негроїдної та 4 — іншої раси (кубинського, іспанського, латино-американського походження, змішаної раси).
20. Результати оцінки ефективності	Всі 24 добровольця завершили участь в дослідженні згідно протоколу, та їх дані включили до аналізу біоеквівалентності.

	<p>Результати оцінки біоеквівалентності наведено в таблиці нижче.</p>				
	<p>Оцінка біоеквівалентності для ЛЗ Ібупрофен 2% [Дарфен® Експрес], референтному ЛЗ Junifen®</p>				
	<p>R-ібупрофен</p>		<p>S-ібупрофен</p>		
	Спів- відношення	90% ДІ	Спів- відношення	90% ДІ	
Показники	T_1/R		T_1/R		
AUC_{0-t}	100,44	94,37 – 106,90	97,63	93,41 – 102,05	
C_{max}	108,82	101,86 – 116,26	103,78	97,23 – 110,77	
	<p>Оцінка біоеквівалентності для ЛЗ Ібупрофен 4% (Дарфен® Експрес) референтному ЛЗ Junifen®</p>				
	<p>R-ібупрофен</p>		<p>S-ібупрофен</p>		
	Спів- відношення	90% ДІ	Спів- відношення	90% ДІ	
Показники	T_2/R		T_2/R		
AUC_{0-t}	101,97	95,81 – 108,53	97,02	92,82 – 101,41	
C_{max}	104,47	97,79 – 111,61	100,53	94,19 – 107,30	
	<p>Скорочення: AUC_{0-t} — площа під кривими «час—концентрація енантіомерів ібупрофену» від 0 до останньої визначеної концентрації в час t, розрахована за допомогою лінійно-логічного методу трапецій; C_{max} — максимальна концентрація енантіомерів ібупрофену в плазмі крові добровольців, що спостерігалася; ДІ — довірчий інтервал; ЛЗ — лікарський засіб.</p>				
21. Результати оцінки безпеки	<p>Після прийому всіх трьох досліджуваних лікарських засобів не виявлено серйозних побічних явищ або випадків значущого відхилення лабораторних показників. Всі три лікарські засоби характеризуються подібним профілем безпеки та переносимості.</p>				
22. Висновок (заключення)	<p>1. Отримані в дослідженні фармакокінетичні параметри для трьох лікарських форм ібупрофену були подібними до фармакокінетичних параметрів за даними літератури.</p> <p>2. Доведено, що Ібупрофен 2% [Дарфен® Експрес], виробництва Farmalider S.A. та Ібупрофен 4% виробництва Farmalider S.A. біоеквівалентні лікарському засобу Junifen® за одноразового прийому всередину в дозі 400 мг.</p> <p>3. Всі три лікарські форми ібупрофену характеризувалися подібними загальною частотою побічних явищ та профілем безпеки.</p>				

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (підпис)
Торгун О.П.
 (П. І. Б.)