

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Дарфен® Кідс Форте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати <i>Justification:</i> 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 (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)

Директор медичного департаменту



Кравчук Ж.М.

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Дарфен® Кідс Форте
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
3. Виробник	Фармалідер, С.А., Іспанія/Farmalider, S.A., Spain
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	Гібридний лікарський засіб
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 та Ібупрофен, суспензія 200 мг/5 мл [Дарфен® Кідс Форте] 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 (Т ₁): Ібупрофен, суспензія оральна 100 мг/5 мл (2%) Тестовий лікарський засіб 2 (Т ₂): Ібупрофен (Дарфен® Кідс Форте), суспензія оральна 200 мг/5 мл (4%) МНН: ібупрофен <i>Спосіб застосування:</i> після щонайменше 10-годинного періоду утримання від прийому їжі добровольці приймали всередину безпосередньо 20 мл лікарського засобу у формі суспензії.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб (R): Junifen®, суспензія оральна 100 мг/5 мл (2%) МНН: ібупрофен <i>Спосіб застосування:</i> після щонайменше 10-годинного періоду утримання від прийому їжі добровольці приймали всередину безпосередньо 20 мл лікарського засобу у формі суспензії.
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	<i>Основні параметри, які визначалися:</i> 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. C _{max} (мкг/мл) — максимальна концентрація енантіомерів ібупрофену в плазмі крові добровольців, що спостерігалася. <i>Другорядні параметри, які визначалися:</i> AUC _{0-∞} (год·мкг/мл) — площа під кривими «час—концентрація енантіомерів ібупрофену» від 0 до нескінченності, розрахована за допомогою лінійно-логарифмічного методу трапецій. T _{max} (год) — час досягнення максимальної концентрації енантіомерів ібупрофену в плазмі крові добровольців, що спостерігалася.

17. Критерії оцінки безпеки	Відкрите опитування щодо побічних явищ, електрокардіографія у 12 відведеннях, оцінка життєво важливих показників (систоличний 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», «добровольець 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, Кепі, 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	<p>Всі 24 добровольця завершили участь в дослідженні згідно протоколу, та їх дані включили до аналізу біоеквівалентності. Результати оцінки біоеквівалентності наведено в таблиці нижче.</p> <table border="1" data-bbox="592 1402 1490 1910"> <thead> <tr> <th colspan="5">Оцінка біоеквівалентності для ЛЗ Ібупрофен 2% референтному ЛЗ Junifen®</th> </tr> <tr> <th rowspan="3">Показники</th> <th colspan="2">R-ібупрофен</th> <th colspan="2">S-ібупрофен</th> </tr> <tr> <th>Спів-відношення T₁/R</th> <th>90% ДІ</th> <th>Спів-відношення T₁/R</th> <th>90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-t}</td> <td>100,44</td> <td>94,37 – 106,90</td> <td>97,63</td> <td>93,41 – 102,05</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>108,82</td> <td>101,86 – 116,26</td> <td>103,78</td> <td>97,23 – 110,77</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="592 1653 1490 1910"> <thead> <tr> <th colspan="5">Оцінка біоеквівалентності для ЛЗ Ібупрофен 4% (Дарфен Експрес Форте) референтному ЛЗ Junifen®</th> </tr> <tr> <th rowspan="3">Показники</th> <th colspan="2">R-ібупрофен</th> <th colspan="2">S-ібупрофен</th> </tr> <tr> <th>Спів-відношення T₂/R</th> <th>90% ДІ</th> <th>Спів-відношення T₂/R</th> <th>90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-t}</td> <td>101,97</td> <td>95,81 – 108,53</td> <td>97,02</td> <td>92,82 – 101,41</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>104,47</td> <td>97,79 – 111,61</td> <td>100,53</td> <td>94,19 – 107,30</td> </tr> </tbody> </table> <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-логарифмічного методу трапецій; C_{max} — максимальна концентрація енантіомерів ібупрофену в плазмі крові добровольців, що спостерігалася; ДІ — довірчий інтервал; ЛЗ — лікарський засіб.</p>	Оцінка біоеквівалентності для ЛЗ Ібупрофен 2% референтному ЛЗ Junifen®					Показники	R-ібупрофен		S-ібупрофен		Спів-відношення T ₁ /R	90% ДІ	Спів-відношення T ₁ /R	90% ДІ	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	Оцінка біоеквівалентності для ЛЗ Ібупрофен 4% (Дарфен Експрес Форте) референтному ЛЗ Junifen®					Показники	R-ібупрофен		S-ібупрофен		Спів-відношення T ₂ /R	90% ДІ	Спів-відношення T ₂ /R	90% ДІ	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
Оцінка біоеквівалентності для ЛЗ Ібупрофен 2% референтному ЛЗ Junifen®																																																	
Показники	R-ібупрофен		S-ібупрофен																																														
	Спів-відношення T ₁ /R	90% ДІ	Спів-відношення T ₁ /R	90% ДІ																																													
	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																																													
Оцінка біоеквівалентності для ЛЗ Ібупрофен 4% (Дарфен Експрес Форте) референтному ЛЗ Junifen®																																																	
Показники	R-ібупрофен		S-ібупрофен																																														
	Спів-відношення T ₂ /R	90% ДІ	Спів-відношення T ₂ /R	90% ДІ																																													
	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																																													

21. Результати оцінки безпеки	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.
22. Висновок (заклучення)	<p>1. Отримані в дослідженні фармакокінетичні параметри для трьох лікарських форм ібупрофену були побідними до фармакокінетичних параметрів за даними літератури.</p> <p>2. Доведено, що Ібупрофен 2% виробництва Farmalider та Ібупрофен 4% виробництва Farmalider (Дарфен® Кідс Форте) 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)

Директор медичного департаменту



Кравчук Ж.М.