

Annexure 30

**to the Procedure for examination of registration materials for medicinal products,  
submitted for state registration (re-registration),  
as well as expert review of materials for changes to registration materials  
during the validity of the registration certificate  
(clause IV, Section 4)**

**Clinical Trial Report**

<b>1. Name of the medicinal product (if available – registration certificate number)</b>	Diclotol® Granules 100 mg				
<b>2. Applicant</b>	Kusum Healthcare Pvt Ltd				
<b>3. Manufacturer</b>	Kusum Healthcare Pvt Ltd Plot No.M-3,Indore Special Economic Zone, Phase-II Pithampur. Dist.-Dhar Madhya Pradesh, Pin -454774, India				
<b>4. Conducted studies:</b>	√	YES	o	NO	if not, justify
<b>1) type of medicinal product for which the registration has been conducted or is planned</b>	Generic medicinal product				
<b>5. Full name of the clinical trial, coded clinical trial number</b>	A randomized, open-label, balanced, two-treatment, two-period, two-sequence, single-dose, crossover, oral bioequivalence study of Aceclofenac granules 100 mg Manufactured by Kusum Healthcare Pvt Ltd India, and Airtal (Aceclofenac) 100 mg powder for oral suspension Marketed by Almirall S.A. (EU), in healthy, adult, human subjects under fasting conditions. <b>Study No: 004-20</b>				
<b>6. Phase of the clinical trial</b>	Bioequivalence Study (Phase-I)				
<b>7. Clinical trial period</b>	01-10-2020 to 10-10-2020				
<b>8. Countries where the clinical trial was conducted</b>	India.				
<b>9. Number of subjects</b>	Planned: 24 Actual: 24				
<b>10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial</b>	<p><b>Purpose/Primary objective:</b> To assess the bioequivalence of Test Product with Reference Product</p> <p><b>Secondary objective:</b> To monitor adverse events and assess safety and tolerability of Aceclofenac.</p>				




11. Clinical trial design	A randomized, open-label, balanced, two-treatment, two-period, two-sequence, single-dose, crossover, oral bioequivalence study of Aceclofenac granules 100 mg Manufactured by Kusum Healthcare Pvt. Ltd. India, and Airtal (Aceclofenac) 100 mg powder for oral suspension Marketed by Almirall S.A. (EU), in healthy, adult, human subjects under fasting conditions.
12. Main inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Human subjects aged from 18 to 45 years inclusive.</li> <li>2. BMI range from 18.5 to 30.0 kg/m<sup>2</sup> inclusive with the body weight not less than 50 kgs.</li> <li>3. Subjects who have Hemoglobin value <math>\geq</math> 12.5 g/dL.</li> <li>4. Normal vital signs (blood pressure, pulse rate, body temperature).</li> <li>5. Normal medical and surgical history as approved by the physician or principal investigator prior to start of the study.</li> <li>6. Normally functioning cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, nervous system, musculoskeletal, vascular, genitourinary, endocrine/metabolic systems.</li> <li>7. No history of dehydration from diarrhoea, vomiting, excess sweating or any other reason within a period of 24.00 hours prior to study check-in</li> <li>8. History of non-smoking.</li> <li>9. Normal nail beds without clubbing.</li> <li>10. Subjects willing to provide informed consent and adhere to the protocol requirements</li> <li>11. Subjects with normal laboratory investigations (if any subject is enrolled into the study despite having a measurement outside the normal laboratory range, the physician should have a clearly documented and medically rigorous justification for making that exception)</li> <li>12. Normal 12-lead electrocardiogram (ECG).</li> <li>13. Normal chest X-Ray (P/A view).</li> <li>14. Ability to communicate effectively.</li> </ol>
13. Investigational drug, method of administration, strength	<p><b>Investigational drug:</b> Diclotol Granules 100MG/G Aceclofenac</p> <p><b>Method of administration:</b> Oral with 240 mL of water in each period in sitting posture.</p> <p><b>Strength:</b> 100 mg granules</p>
14. Reference drug, dose, method of administration, strength	<p><b>Reference drug:</b> Airtal® 100mg Aceclofenac Powder for oral suspension</p> <p><b>Method of administration:</b> Oral with 240 mL of water in each period in sitting posture.</p> <p><b>Strength:</b> 100 mg Powder for oral suspension</p>
15. Concomitant therapy	No concomitant therapy was given to the subjects.
16. Assessment criteria of efficacy	<p>Primary parameters <math>C_{max}</math> (ng/mL) , <math>AUC_{0-t}</math> (ng.hr/mL)</p> <p>(The 90% confidence intervals for test/reference ratios of the geometric least squares means between test and reference formulations calculated for <math>C_{max}</math> and <math>AUC_{0-t}</math> were</p>



	within the bioequivalence range of 80.00% –125.00% for Aceclofenac)										
<b>17. Assessment criteria of safety</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Safety assessments were done based on clinical observations, laboratory data ECG at the beginning of the study and post study safety assessment.</li> <li>Vital signs (blood pressure, pulse rate, body temperature), clinical examination and well being assessment of each subject was made at check-in, prior to checkout of each period. Vital signs (blood pressure, pulse rate) were measured at bed-side and recorded at pre-dose, 1.00, 3.00 and 9.00 hours after dosing [within <math>\pm</math> 40 minutes of scheduled time of recording as applicable (except for pre-dose vital signs)]. In the event of the vital examination and blood sample collection times coinciding, priority was given to sample collection.</li> <li>Subjects were questioned for well-being at the time of clinical examinations and during recording of vital signs in each period</li> </ul>										
<b>18. Statistical methods</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Software: SAS<sup>®</sup>, version 9.4 using PROC GLM.</li> <li>Mean, minimum, maximum, standard deviation, standard error, median, CV% geometric mean and coefficient of variation, were calculated for plasma concentration of Aceclofenac.</li> <li>ANOVA, two one-sided t tests, 90% confidence intervals were calculated for Ln-transformed <math>C_{max}</math> and <math>AUC_{0-t}</math> for Aceclofenac.</li> <li>The intra-subject coefficient of variation was calculated for the Ln-transformed pharmacokinetic parameters <math>C_{max}</math> and <math>AUC_{0-t}</math>.</li> <li>Ratio of geometric least-square means of test and reference formulation was computed for Ln-transformed pharmacokinetic parameters <math>C_{max}</math> and <math>AUC_{0-t}</math>.</li> <li>The power (i.e. probability of detecting a 20% difference relative to the reference treatment LSM at the 5% significance levels using a t-test under null hypothesis of zero differences) was calculated for the Ln transformed <math>C_{max}</math> and <math>AUC_{0-t}</math>.</li> <li>The acceptance range for bioequivalence is <math>\geq</math> 80.00% and <math>\leq</math> 125.00% for the 90% confidence intervals for the difference of means of Ln-transformed <math>C_{max}</math> and <math>AUC_{0-t}</math> for Aceclofenac</li> </ul>										
<b>19. Demographic indicators of the study population (gender, age, race, etc.)</b>	<p>Gender: Male</p> <p>Age: 18 to 45 years of age (inclusive).</p> <p>Race: Asian.</p>										
<b>20. Results of efficacy</b>	<p><b>Statistical Evaluation</b></p> <p>Ratio, 90% confidence intervals, Intra subject Variability (CV) and Power for the Log transformed <math>C_{max}</math> and <math>AUC_{0-t}</math> for Aceclofenac (N = 24)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameters (units)</th> <th>Ratio (%) (T Vs R)</th> <th>90% Confidence Intervals (%)</th> <th>Intra Subject CV (%)</th> <th>Power (T Vs R) (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ln (<math>C_{max}</math>) (ng/ml)</td> <td>97.15%</td> <td>89.37%-105.62%</td> <td>16.97%</td> <td>99.86%</td> </tr> </tbody> </table>	Parameters (units)	Ratio (%) (T Vs R)	90% Confidence Intervals (%)	Intra Subject CV (%)	Power (T Vs R) (%)	Ln ( $C_{max}$ ) (ng/ml)	97.15%	89.37%-105.62%	16.97%	99.86%
Parameters (units)	Ratio (%) (T Vs R)	90% Confidence Intervals (%)	Intra Subject CV (%)	Power (T Vs R) (%)							
Ln ( $C_{max}$ ) (ng/ml)	97.15%	89.37%-105.62%	16.97%	99.86%							



	Ln (AUC <sub>0-t</sub> ) (hr *ng/ml)	101.01%	98.53%-103.55%	5.01%	100.00%
<b>21. Results of safety</b>	<p>All 24 enrolled subjects were included in safety assessment.</p> <p>There were no any AE occurred, during the conduct of the study (in house) &amp; post study safety assessment.</p> <p>There was no SAE in the study. In considering the observed adverse events, both the products were well tolerated.</p>				
<b>22. Conclusion (resolution)</b>	<p>The 90% confidence interval for the ratio of geometric least square means (T/R) for the ln-transformed pharmacokinetic parameters of C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-t</sub> are within the acceptance range (80.00 -125.00 %) of bioequivalence for Aceclofenac.</p>				
<b>Applicant (registration certificate holder)</b>	 <p>Ruchika Swami Manager- Medica Affairs and Pharmacovigilance</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  
(п. 4, розділ IV)

Звіт про клінічні дослідження

- 1. Найменування лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):** Діклотол® гранули 100 мг
- 2. Заявник:** Кусум Хелтхкер Пвт Лтд
- 3. Виробник:** Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Плот № М-3, Індор Спешел Ікономік Зоун, Фейз-ІІ, Пітампур, Діст. Дхар, Мадхья Прадеш, Пін 454774, Індія
- 4. Проведені дослідження:** о так  ні (якщо ні, обґрунтуйте)
- 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація:** Генеричний лікарський засіб
- 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер протоколу клінічного випробування:** Рандомізоване, відкрите, збалансоване з двома схемами лікування, двома періодами, двома послідовностями, однією дозою, перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності ацеклофенаку гранул 100 мг, виробництва «Кусум Хелтхкер Пвт Лтд» (Індія), і препарату Аертал (ацеклофенак), порошок 100 мг для пероральної суспензії, зареєстрованого компанією «Алмірал С.А.» (ЕС), у здорових дорослих людей при застосуванні натще. **№ дослідження: 004-20.**
- 6. Фаза клінічного випробування:** Дослідження біоеквівалентності (фаза І)
- 7. Період клінічного випробування:** 01.10.2020 р. по 10.10.2020 р.
- 8. Країни, де проводилося клінічне випробування:** Індія
- 9. Кількість досліджуваних:** Планована: 24.  
Фактична: 24.



<b>10. Основна мета та вторинна мета дослідження</b>	<b>Мета / основна мета:</b> оцінити біоеквівалентність досліджуваного препарату референтному препарату. <b>Вторинна мета:</b> моніторинг побічних явищ та оцінка безпеки та переносимості ацеклофенаку.
<b>11. Дизайн клінічного випробування</b>	Рандомізоване відкрите, збалансоване з двома схемами лікування, двома періодами, двома послідовностями, однією дозою, перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності ацеклофенаку гранул 100 мг, виробництва «Кусум Хелтхкер Пвт Лтд» (Індія) і препарату Аертал (ацеклофенак), порошок 100 мг для пероральної суспензії, зареєстрованого компанією «Алмірал С.А.» (ЄС), у здорових дорослих людей при застосуванні натще.
<b>12. Основні критерії включення</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Суб'єкти – люди віком від 18 до 45 років включно.</li> <li>2. ІМТ в межах 18,5–30,0 кг/м<sup>2</sup> при масі тіла не менше 50 кг.</li> <li>3. Суб'єкти, в яких гемоглобін <math>\geq 12,5</math> г/дл.</li> <li>4. Основні фізіологічні показники в межах норми (артеріальний тиск, частота пульсу, температура тіла).</li> <li>5. Нормальний медичний та хірургічний анамнез, затверджений лікарем або головним дослідником до початку дослідження.</li> <li>6. Нормальне функціонування серцево-судинної, дихальної, шлунково-кишкової, нервової систем, кістково-м'язової, судинної, сечостатевої, ендокринної/метаболічної систем.</li> <li>7. Відсутність в анамнезі зневоднення від діареї, блювоти, надмірного потовиділення чи будь-якої іншої причини протягом 24 годин до реєстрації в дослідженні.</li> <li>8. Відсутність паління в анамнезі.</li> <li>9. Нормальні нігтьові ложа без потовщення.</li> <li>10. Суб'єкти, які погоджуються надати інформовану згоду та дотримуватися вимог протоколу.</li> <li>11. Суб'єкти, які мають нормальні лабораторні показники (якщо якийсь суб'єкт бере участь у дослідженні, незважаючи на те, що показники виходять за межі нормального лабораторного діапазону, лікар повинен мати чітко задокументоване та суворо медичне обґрунтування такого винятку).</li> <li>12. Нормальна електрокардіограма (ЕКГ) по 12 відведенням.</li> <li>13. Нормальний рентген грудної клітки (задньо-передня проекція).</li> <li>14. Здатність ефективно інформувати.</li> </ol>
<b>13. Досліджуваний препарат, спосіб застосування, сила дії</b>	<b>Досліджуваний препарат:</b> Діклотол® гранули, 100 мг/г, ацеклофенак. <b>Спосіб введення:</b> Перорально, з 240 мл води в кожному періоді сидячи. <b>Вміст активної речовини:</b> гранули 100 мг.
<b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b>	<b>Референтний препарат:</b> Аертал® 100 мг, порошок ацеклофенаку для пероральної суспензії. <b>Спосіб введення:</b> Перорально, з 240 мл води в кожному періоді сидячи. <b>Вміст активної речовини:</b> 100 мг порошку для пероральної



суспензії.

**15. Супутня терапія** Супутня терапія пацієнтам не проводилась.

**16. Критерії оцінки ефективності** Первинні параметри  $C_{max}$  (нг/мл),  $AUC_{0-t}$  (нг·год/мл) (90% довірчі інтервали для досліджуваного/референтного співвідношення для геометричних середніх, обчислених методом найменших квадратів між досліджуваним та референтним препаратами, розрахованими для  $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$ , знаходились в межах біоеквівалентності 80,00–125,00% для ацеклофенаку).

**17. Критерії оцінки безпеки**

- Оцінка безпеки здійснювалася на основі клінічних спостережень, лабораторних даних, ЕКГ на початку дослідження та оцінки безпеки після дослідження.
- Життєвоважливі показники (артеріальний тиск, частота пульсу, температура тіла), клінічне обстеження та оцінка самопочуття кожного суб'єкта проводились під час реєстрації та перед завершенням у кожному періоді. Життєвоважливі показники (артеріальний тиск, частота пульсу) вимірювалися біля ліжка та реєструвалися перед прийомом препаратів, через 1.00, 3.00 та 9.00 годин після дозування [відхилення в межах  $\pm 40$  хвилин від запланованого часу реєстрації показників у відповідних випадках (крім життєвоважливих показників перед введенням дози)]. У разі збігу часу проведення фізіологічного обстеження та збору зразків крові пріоритет надавався збору проб.
- Під час клінічних обстежень та під час реєстрації життєвоважливих показників у кожному періоді проводили опитування суб'єктів щодо самопочуття.

**18. Статистичні методи**

- Програмне забезпечення: SAS®, версія 9.4 з використанням PROC GLM.
- Для концентрації ацеклофенаку в плазмі розраховували середнє, мінімальне, максимальне, стандартне відхилення, стандартну похибку, медіану, CV%, середнє геометричне та коефіцієнт варіації.
- ANOVA, два односторонні t-тести, 90% довірчі інтервали були розраховані для Ln-перетворених  $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$  для ацеклофенаку.
- Інтра-суб'єктний коефіцієнт варіабельності був розраховуваний для Ln-перетворених фармакокінетичних параметрів  $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$ .
- Розраховано співвідношення геометричних середніх, обчислених методом найменших квадратів для досліджуваного та референтного препаратів для Ln-перетворених фармакокінетичних параметрів  $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$ .
- Потужність (тобто ймовірність виявлення 20% різниці відносно показника LSM для референтного препарату на рівні 5% значущості за допомогою t-критерію при нульовій гіпотезі нульових різниць) розраховували для Ln-перетвореного  $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$ .
- Діапазон прийнятності для біоеквівалентності становить  $\geq 80,00\%$



та  $\leq 125,00\%$  для 90% довірчих інтервалів для різниці середніх  $\ln$ -перетворених  $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$  для ацеклофенаку.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса і т.д.)

Стать: чоловіча.  
Вік: від 18 до 45 років (включно).  
Раса: монголоїдна.

20. Результати аналізу ефективності

**Статистична оцінка**

Співвідношення, 90% довірчі інтервали, інтрасуб'єктна варіабельність (CV) та потужність для  $\log$ -перетворених  $C_{max}$  і  $AUC_{0-t}$  для ацеклофенаку ( $n = 24$ ).

Показники (од. вимір.)	Співвідношення (%) (T Vs R)	90% довірчі інтервали (%)	Інтрасуб'єктний коефіцієнт варіабельності (%)	Потужність (T Vs R) (%)
$\ln (C_{max})$ (нг/мл)	97,15%	89,37–105,62%	16,97%	99,56%
$\ln (AUC_{0-t})$ (год·нг/мл)	101,01%	98,53–103,55%	5,01%	100,00%

21. Результати аналізу безпеки

Усі 24 суб'єкти, які були зараховані, були включені до оцінки безпеки.

Під час проведення дослідження (в закладі) та оцінки безпеки після дослідження не спостерігалось жодних побічних явищ.

У дослідженні не було виявлено серйозних побічних явищ. Стосовно спостережуваних побічних явищ, обидва препарати мали добру переносимість.

22. Висновок (заключення)

90% довірчий інтервал для співвідношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів (T/R), для  $\ln$ -перетворених фармакокінетичних параметрів  $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$  знаходиться в межах допустимого діапазону (80,00–125,00%) біоеквівалентності для ацеклофенаку.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ручіка Свамі  
Менеджер з медичних питань та фармаконагляду





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

## Non-Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (if available – registration certificate number):	Diclotol® Granules 100 mg				
1) type of medicinal product for which the registration has been conducted or is planned	<b>Generic Medicinal Product</b>				
2) conducted studies	<input type="radio"/>	yes	<input checked="" type="checkbox"/>	no	if not, justify
<p>Aceclofenac is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) analog of diclofenac. It is used for the relief of pain and inflammation in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and ankylosing spondylitis. It was patented in 1983 and approved for medical use in 1992.</p>					
2. Pharmacology:					
1) primary pharmacodynamics	<p>Aceclofenac is a non-steroidal agent with marked anti-inflammatory and analgesic properties. The mode of action of aceclofenac is largely based on the inhibition to prostaglandin synthesis. Aceclofenac is a potent inhibitor of the enzyme cyclo-oxygenase, which is involved in the production of prostaglandins.</p>				
2) secondary pharmacodynamics	NA				
3) safety pharmacology	<p>Aceclofenac, a phenylacetic acid derivative, is a preferential COX-2 inhibitor and an analogue of diclofenac. It has additional properties to inhibit the synthesis of inflammatory cytokines such as interleukin-1, TNF, and Prostaglandin E2. It provides symptomatic relief in a variety of painful conditions such as dental extraction, episiotomy, rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis, and ankylosing spondylitis. It is an effective, well-tolerated, and well-accepted therapy for both acute and chronic inflammatory and degenerative diseases. Aceclofenac is one of the most commonly prescribed agents for patients with osteoarthritis in some Asian and European countries. Two systematic reviews of observational studies suggest that the risk of gastrointestinal</p>				



	complications with aceclofenac is comparable to that of celecoxib and lower than that of traditional NSAIDs.
4) pharmacodynamic interactions	<p>No interaction studies were performed, except for the interaction with warfarin.</p> <p>Aceclofenac is metabolized by cytochrome P450 2C9 and <i>in vitro</i> data show that Aceclofenac is contraindicated with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• acetylsalicylic acid or other nonsteroidal anti-inflammatory medicinal products (NSAIDs) as it can cause asthma, bronchospasm, acute rhinitis, angioneurotic edema or urticaria, as well as patients with hypersensitivity to these medicinal products;</li> <li>• patients with a history of gastrointestinal bleeding or perforation of the ulcer associated with previous NSAID therapy;</li> <li>• patients with concomitant peptic ulcer or bleeding, including history (two or more episodes of ulcer or bleeding);</li> <li>• patients with acute bleeding or bleeding disorders (hemophilia or coagulation disorders);</li> <li>• patients with congestive heart failure (NYHA functional class II-IV), coronary heart disease, peripheral arterial disease, or cerebrovascular disease;</li> <li>• patients with cerebrovascular disease who have a stroke or have episodes of transient ischemic attacks;</li> <li>• patients with coronary heart disease who have angina or have a myocardial infarction;</li> <li>• for the treatment of perioperative pain in aorto-coronary artery bypass grafting (or with the use of artificial circulation);</li> <li>• patients with severe hepatic or renal impairment;</li> <li>• during breastfeeding;</li> <li>• in the last trimester of pregnancy;</li> <li>• patients under 18 years of age.</li> </ul>
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	NA
2) absorption	Aceclofenac is rapidly absorbed after oral administration and its bioavailability is almost 100%. The maximum concentration in the blood plasma is reached approximately 1.25-3 hours after administration. Eating slows down the absorption, but does not affect its degree.
3) distribution	Aceclofenac is highly bound to plasma proteins (> 99.7%). Aceclofenac penetrates into the synovial fluid, where the concentration reaches about 60% of the plasma concentration. Volume of distribution – approximately 30 liters.
4) metabolism	Aceclofenac is likely to be metabolized by CYP2C9 to the major metabolite of 4-OH aceclofenac, whose clinical effect



5) elimination	<p>is insignificant. Diclofenac and 4-OH-diclofenac were found among many metabolites.</p> <p>The average half-life is 4-4.3 hours. The clearance is 5 liters per hour.</p> <p>Approximately two-third of the dose is excreted in the urine, preferably in the form of conjugated hydroxymetabolites. Only 1% of a single oral dose is excreted unchanged.</p>
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	<p>Aceclofenac may be an inhibitor of cytochrome P450 2C9. Thus, the risk is pharmacokinetic interaction is possible when co-administered with phenytoin, cimetidine, tolbutamide, phenylbutazone, amiodarone, miconazole and sulfafenazole. As with others NSAIDs increase the risk of pharmacokinetic interaction with other medicinal products excreted by active renal secretion, such as methotrexate and lithium preparations. Aceclofenac is almost completely bound to plasma albumin, so interaction by type is possible displacement with other medicinal products that bind to proteins.</p> <p>Due to the lack of studies on the pharmacokinetic interaction of aceclofenac, the following information is based on data from other NSAIDs.</p> <p><i>Concurrent use should be avoided:</i></p> <p><u>Methotrexate.</u> NSAIDs inhibit tubular secretion of methotrexate; in addition, a slight metabolic interaction may occur, which leads to a decrease in methotrexate clearance. Therefore, during the use of <u>high doses of methotrexate</u> always avoid the use of NSAIDs.</p> <p><u>Cardiac glycosides, digoxin.</u> NSAIDs can increase heart failure, reduce glomerular filtration rate (GFR), and inhibit renal glycoside clearance, leading to increased plasma levels of glycosides. Concomitant use should be avoided unless frequent monitoring of digoxin concentration is performed.</p> <p><u>Lithium and digoxin.</u> Some NSAIDs inhibit the renal clearance of lithium and digoxin leads to increased serum concentrations of both substances. Concomitant use should be avoided unless frequent monitoring of lithium and digoxin concentrations is performed.</p> <p><u>Anticoagulants.</u> NSAIDs inhibit platelet aggregation and damage the mucous membrane of gastrointestinal tract (GI), which can lead to increased anticoagulants and increase the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving anticoagulants. Concomitant use of aceclofenac and oral anticoagulants of coumarin, ticlopidine and thrombolytics and heparin should be avoided unless careful monitoring of the patient is carried out.</p> <p><u>Quinolone antibiotics.</u> Animal studies show that NSAIDs increase the risk of convulsions related to the use of quinolone antibiotics. Patients taking NSAIDs and quinolone antibiotics are at increased risk of developing seizures.</p>



Antiplatelet agents and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs).

Concomitant use with NSAIDs increases the risk of gastrointestinal bleeding (see section "Special warnings").

*Combinations requiring dose selection and precautionary use:*

Methotrexate. Possible interaction of NSAIDs and methotrexate should be considered, even with low dose methotrexate, especially in patients with impaired renal function. At the same time it is necessary to monitor the indicators of kidney function. Caution is required, if NSAIDs and methotrexate was taken within 24 hours, as the concentration of methotrexate may increase that will increase the toxicity of this medicinal product.

Cyclosporine, tacrolimus. A simultaneous administration of NSAIDs with cyclosporine or tacrolimus, the risk of increased nephrotoxicity by reducing renal formation of prostacyclin should be taken into consideration. Therefore, during simultaneous administration, the kidney function should be carefully controlled.

Other analgesics, NSAIDs, including selective cyclooxygenase-2 inhibitors. The simultaneous use of two or more NSAIDs (including acetylsalicylic acid) should be avoided as this increases the incidence of adverse events.

Mifepristone. NSAIDs should not be taken for 8-12 days after receiving mifepristone as they may reduce the effect of mifepristone.

Corticosteroids. The risk of ulceration or gastrointestinal bleeding increases (see section "Special warnings").

Diuretics. Aceclofenac, like other NSAIDs, can suppress the activity of diuretics, may reduce the diuretic effect of furosemide and bumetanide and the antihypertensive effect of thiazides.

Simultaneous use with potassium-sparing diuretics can lead to increased potassium content; therefore, serum potassium content should be monitored regularly.


Antihypertensive medicinal products. NSAIDs can also reduce the effect of antihypertensive medicinal products.

Simultaneous administration of ACE inhibitors or angiotensin II receptor antagonists and NSAIDs may impair renal function. The risk of acute renal failure, which is usually reversible, is increased in some patients with impaired renal function, for example, elderly or dehydrated patients. Therefore, caution should be exercised when administering NSAIDs, especially to elderly patients. Patients should consume the required amount of fluid and be supervised (renal function monitoring at the beginning of concomitant use and periodically during treatment).



	<p>Aceclofenac did not affect blood pressure control when used with benzofluazide, although interactions with other diuretics cannot be excluded.</p> <p><u>Hypoglycemic agents.</u> Clinical studies show that diclofenac can be used together with oral hypoglycemic agents without affecting their clinical effect. However, there is separate reports on hypoglycemic and hyperglycemic effects of the medicinal product. Thus, during administration of Aceclofenac doses of medicinal products that may cause hypoglycemia should be corrected.</p> <p><u>Zidovudine.</u> With simultaneous administration of NSAIDs and zidovudine, hematological toxicity risk increases. There is evidence of an increased risk of hemarthrosis and hematoma in HIV (+) patients with hemophilia receiving zidovudine and ibuprofen.</p>
7) other pharmacokinetic studies	NA
4. Toxicology:	
1) single-dose toxicity	NA
2) repeated dose toxicity	NA
3) genotoxicity: <i>in vitro</i>	Aceclofenac was not considered to have any mutagenic activity in three <i>in vitro</i> studies and an <i>in vivo</i> study in the mouse.
<i>in vivo</i> (including additional toxicokinetics assessment)	NA
4) carcinogenicity:	Aceclofenac was not found to be carcinogenic in either the mouse or rat.
long-term studies	The results from preclinical studies conducted with aceclofenac are consistent with those expected for NSAIDs. The principal target organ was the gastro-intestinal tract. No unexpected findings were recorded.
short-term or medium-term studies	NA
additional studies	NA
5) reproductive toxicity and toxic effects on offspring development:	



impact on fertility and early embryonal development	NA
embriotoxicity	Animal studies indicate that there was no evidence of teratogenesis in rats although the systemic exposure was low and in rabbits, treatment with aceclofenac (10 mg/kg/day) resulted in a series of morphological changes in some fetuses.
prenatal and postnatal toxicity	NA
studies in which the drug is administered to offspring (non-mature animals) and/or long-term effects are assessed	NA
6) local tolerance	NA
7) additional toxicity studies:	NA
antigenicity (antibody formation)	NA
immunotoxicity	NA
study of mechanisms of action	NA
drug dependence	NA
metabolite toxicity	NA
toxicity of impurities	NA
other	NA
5. Conclusions on non-clinical study	NA
Applicant (registration certificate holder)	 Dr. Sanjay Mishra AGM Pharmacovigilance



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  
(п. 4, розділ IV)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Найменування  
лікарського засобу (за  
наявності – номер  
реєстраційного  
посвідчення):

Діклотол® гранули 100 мг

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

2) проведені дослідження  так  ні (якщо ні, обґрунтуйте)

Ацеклофенак – це нестероїдний протизапальний препарат (НПЗЗ), аналог диклофенаку. Він застосовується для купірування болю та запалення при ревматоїдному артриті, остеоартриті та анкілозуючому спондиліті. Він був запатентований у 1983 році та схвалений для медичного використання у 1992 році.

2. Фармакологія:

1) первинна  
фармакодинаміка

Ацеклофенак – нестероїдний засіб з вираженими протизапальними та знеболюючими властивостями. Спосіб дії ацеклофенаку значною мірою заснований на пригніченні синтезу простагландинів. Ацеклофенак є потужним інгібітором ферменту циклооксигенази, який бере участь у виробленні простагландинів.

2) вторинна  
фармакодинаміка

НД

3) фармакологія безпеки

Ацеклофенак, похідне фенілоцтової кислоти, є переважним інгібітором ЦОГ-2 та аналогом диклофенаку. Він має додаткові властивості пригнічувати синтез запальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1, ФНП та простагландин E2. Він забезпечує симптоматичне полегшення при різних хворобливих станах, таких як видалення зубів, епізіотомія, ревматоїдний артрит (РА), остеоартрит та анкілозуючий спондиліт. Він являє собою ефективну, добре переносиму та загальноприйнятну терапію як гострих, так і хронічних запальних та дегенеративних захворювань. Ацеклофенак є одним з найбільш часто призначуваних препаратів для лікування остеоартритом в деяких країнах Азії та Європи. Два систематичні огляди спостережних досліджень свідчать про те, що ризик розвитку шлунково-кишкових



ускладнень при застосуванні ацеклофенаку є порівняним із ризиком целекоксибу та нижчим, ніж у традиційних НПЗЗ.

#### 4) фармакодинамічні взаємодії

Досліджень взаємодії не проводилось, за винятком взаємодії з варфарином.

Ацеклофенак метаболізується цитохромом P450 2C9, а дані *in vitro* показують, що ацеклофенак протипоказаний:

- із ацетилсаліциловою кислотою або іншими нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (НПЗЗ), оскільки вони можуть викликати астму, бронхоспазм, гострий риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янку, а також пацієнтам з підвищеною чутливістю до цих лікарських засобів;
- пацієнтам з шлунково-кишковими кровотечами в анамнезі або перфорацією виразки, пов'язаної з попередньою терапією НПЗЗ;
- пацієнтам з супутньою пептичною виразкою або кровотечею, включаючи анамнез (два або більше епізодів виразки або кровотечі);
- пацієнтам з гострими кровотечами або порушеннями гемостазу (гемофілія або порушення згортання крові);
- пацієнтам із застійною серцевою недостатністю (функціональний клас NYHA II–IV), ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій або цереброваскулярними захворюваннями;
- пацієнтам з цереброваскулярними захворюваннями, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак;
- пацієнтам з ішемічною хворобою серця, у яких наявні стенокардія або інфаркт міокарда;
- для лікування періопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні (або із застосуванням штучного кровообігу);
- пацієнтам з важкими порушеннями функції печінки або нирок;
- під час годування груддю;
- в останньому триместрі вагітності;
- пацієнтам віком до 18 років.

#### 3. Фармакокінетика:

1) аналітичні методи та звіти про їх валідацію

НД

2) поглинання

Ацеклофенак швидко всмоктується після перорального прийому, і його біодоступність становить майже 100%. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається приблизно через 1,25–3 години після прийому. Вживання їжі уповільнює всмоктування, але не впливає на його ступінь.





- 3) розподіл Ацеклофенак значною мірою зв'язується з білками плазми крові (>99,7%). Ацеклофенак проникає в синовіальну рідину, де концентрація досягає близько 60% від плазмової концентрації. Об'єм розподілу – приблизно 30 літрів.
- 4) метаболізм Вважається, що ацеклофенак метаболізується CYP2C9 до основного метаболіту 4-ОН ацеклофенаку, клінічний ефект якого є незначним. Диклофенак та 4-ОН-диклофенак були виявлені серед багатьох метаболітів.
- 5) виведення Середній період напіввиведення становить 4–4,3 години. Кліренс складає 5 літрів на годину. Приблизно дві третини дози виводиться із сечею, переважно у формі кон'югованих гідроксиметаболітів. Лише 1% одноразової пероральної дози виводиться у незміненому вигляді.
- 6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні) Ацеклофенак може бути інгібітором цитохрому P450 2C9. Таким чином, ризик фармакокінетичної взаємодії є можливим при одночасному застосуванні з фенітоїном, циметидином, толбутамідом, фенілбутазоном, аміодароном, міконазолом та сульфафеназолом. Як і інші НПЗЗ, підвищує ризик фармакокінетичної взаємодії з іншими лікарськими засобами, що виводяться з допомогою активної ниркової секреції, такими як метотрексат та препарати літію. Ацеклофенак майже повністю зв'язується з альбуміном плазми, тому типовою взаємодією є можливе витіснення іншими лікарськими засобами, які зв'язуються з білками. Через відсутність досліджень щодо фармакокінетичної взаємодії ацеклофенаку, наступна інформація базується на даних інших НПЗЗ.  
*Слід уникати одночасного використання з наступними препаратами:*  
Метотрексат. НПЗЗ пригнічують каналцеву секрецію метотрексату; крім того, може виникнути незначна метаболічна взаємодія, що призводить до зменшення кліренсу метотрексату. Тому під час застосування високих доз метотрексату завжди уникайте використання НПЗЗ.  
Серцеві глікозиди, дигоксин. НПЗЗ можуть посилювати серцеву недостатність, зменшувати швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та інгібувати нирковий кліренс глікозидів, що призводить до підвищення рівня глікозидів у плазмі крові. Слід уникати одночасного застосування, якщо не проводиться частий контроль концентрації дигоксину.  
Літій та дигоксин. Деякі НПЗЗ пригнічують нирковий кліренс літію, а дигоксин призводить до підвищення концентрації обох речовин у сироватці крові. Слід уникати



одночасного застосування, якщо не проводиться частий контроль концентрації літію та дигоксину.

Антикоагулянти. НПЗЗ пригнічують агрегацію тромбоцитів і пошкоджують слизову оболонку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що може призвести до збільшення антикоагулянтів та підвищення ризику шлунково-кишкових кровотеч у пацієнтів, які отримують антикоагулянти. Слід уникати одночасного застосування ацеклофенаку та пероральних антикоагулянтів на основі кумарину, тиклопідину, а також тромболітиків та гепарину, якщо не проводиться ретельний моніторинг стану пацієнта.

Хінолонові антибіотики. Дослідження на тваринах показують, що НПЗЗ збільшують ризик судом, пов'язаних із застосуванням хінолонових антибіотиків. У пацієнтів, які приймають НПЗЗ та хінолонові антибіотики, існує підвищений ризик розвитку судом.

Антитромбоцитарні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС).

Одночасне застосування з НПЗЗ збільшує ризик шлунково-кишкових кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

*Комбінації, що вимагають підбору дози та обережного застосування:*

Метотрексат. Слід враховувати можливу взаємодію НПЗЗ та метотрексату, навіть з низькими дозами метотрексату, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Одночасно необхідно стежити за показниками роботи нирок. Потрібна обережність, якщо НПЗЗ та метотрексат приймали протягом 24 годин, оскільки концентрація метотрексату може зростати, що збільшить токсичність цього лікарського засобу.

Циклоспорин, такролімус. При одночасному прийомі НПЗЗ з циклоспорином або такролімусом слід враховувати ризик збільшення нефротоксичності за рахунок зменшення ниркового утворення простагліцину. Тому під час одночасного прийому функцію нирок слід ретельно контролювати.

Інші анальгетики, НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2. Слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗЗ (включаючи ацетилсаліцилову кислоту), оскільки це збільшує частоту побічних явищ.

Міфепристон. НПЗЗ не слід приймати протягом 8–12 днів після прийому міфепристону, оскільки вони можуть зменшити ефект міфепристону.

Кортикостероїди. Збільшується ризик виразки або шлунково-кишкової кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).



Діуретики. Ацеклофенак, як і інші НПЗЗ, здатен пригнічувати активність діуретиків, може зменшувати діуретичний ефект фуросеміду та буметаніду. а також антигіпертензивний ефект тіазидів.

Одночасне застосування з калійзберігаючими діуретиками може призвести до підвищення вмісту калію; тому слід регулярно контролювати вміст калію в сироватці крові.

Антигіпертензивні лікарські засоби. НПЗЗ також можуть зменшити ефект антигіпертензивних лікарських засобів. Одночасне введення інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II та НПЗЗ може погіршити функцію нирок. Ризик гострої ниркової недостатності, яка, як правило, є оборотною, підвищується у деяких пацієнтів із порушеннями функції нирок, наприклад, у літніх або зневоднених пацієнтів. Тому слід дотримуватися обережності при призначенні НПЗЗ, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнти повинні споживати необхідну кількість рідини та перебувати під спостереженням (моніторинг функції нирок на початку одночасного прийому та періодично під час лікування).

Ацеклофенак не впливав на контроль артеріального тиску при застосуванні з бензофлуазидом, хоча взаємодії з іншими діуретиками не можна виключати.

Гіпоглікемічні засоби. Клінічні дослідження показують, що диклофенак можна застосовувати разом з пероральними гіпоглікемічними препаратами, без впливу на їх клінічний ефект. Однак існують окремі повідомлення про гіпоглікемічний та гіперглікемічний ефекти лікарського засобу. Таким чином, під час прийому ацеклофенаку дози лікарських засобів, які можуть спричинити гіпоглікемію, повинні бути відкориговані.

Зидовудин. При одночасному прийомі НПЗЗ та зидовудину зростає ризик гематологічної токсичності. Є дані про підвищений ризик гемартрозу та гематоми у ВІЛ-позитивних пацієнтів з гемофілією, які отримують зидовудин та ібупрофен.

7) інші фармакокінетичні дослідження НД

4. Токсикологія:

1) токсичність однократної дози НД

2) токсичність багатократних доз НД

3) генотоксичність: *in vitro* В ході трьох досліджень *in vitro* та досліджень *in vivo* на мишах ацеклофенак не виявляв мутагенної активності.



<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики)	НД
4) канцерогенність:	Канцерогенності ацеклофенаку не виявлено ні у мишей, ні у щурів.
довгострокові дослідження	Результати доклінічних досліджень, проведених з ацеклофенаком, узгоджуються з тими, що очікуються для НПЗЗ. Головним органом-мішенню був шлунково-кишковий тракт. Жодних неочікуваних результатів не зафіксовано.
короткострокові або середньострокові дослідження	НД
додаткові дослідження	НД
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	НД
вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	НД
ембріотоксичність	Дослідження на тваринах вказують на відсутність доказів тератогенезу у щурів, хоча системна експозиція була низькою, а у кроликів лікування ацеклофенаком (10 мг/кг/день) призвело до ряду морфологічних змін у деяких плодів.
пренатальна та постнатальна токсичність	НД
дослідження, в яких препарат вводять потомству (статевозрілим тваринам) та/або оцінюються довгострокові ефекти	НД
6) місцева переносимість	НД
7) додаткові дослідження токсичності:	НД
антигенність (утворення антитіл)	НД
імунотоксичність	НД
вивчення механізмів дії	НД



лікарська залежність	НД
токсичність метаболітів	НД
токсичність домішок	НД
інше	НД
5. Висновок щодо доклінічного дослідження	НД

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Д-р Санджай Мішра  
Асистент генерального директора з фармаконагляду

