

**ЗВІТ
про доклінічні дослідження**

| | | | |
|---|---|---|-----------------------|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення): | ТЕМПОФЕН ДУО, таблетки, вкриті плівковою оболонкою | | |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Генеричний лікарський засіб (генерик) | | |
| 2) проведені дослідження | Так <input type="checkbox"/> | Ні <input checked="" type="checkbox"/> | якщо ні, обґрунтувати |
| Відповідно до поданого типу заяви – генеричний лікарський засіб – 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: <i>in vitro</i> | Не застосовується |
| <i>in vivo</i> (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

ТЕМПОФЕН ДУО, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, є генеричним лікарським засобом. Власні доклінічні дослідження не проводились.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

АТ «Софарма», Болгарія



(підпис)

Герасимчук І. П.

(П. І. Б.)

ЗВІТ
про клінічне випробування

| | | | |
|---|--|------------------------------------|-----------------------|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | ТЕМПОФЕН ДУО, таблетки, вкриті плівковою оболонкою | | |
| 2. Заявник | АТ «Софарма», Болгарія | | |
| 3. Виробник | Фармацевтичні заводи Польфарма С.А., Польща АТ «Софарма», Болгарія | | |
| 4. Проведені дослідження: | Так <input checked="" type="checkbox"/> | Ні <input type="checkbox"/> | 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 | Перехресне порівняльне дослідження біодоступності однократної дози ібупрофену/парацетамолу 200 мг/500 мг таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у здорових дорослих осіб/натщесерце (Single Dose Crossover Comparative Bioavailability Study of Ibuprofen/Paracetamol 200 mg/500 mg Film-Coated Tablets in Healthy Adult Subjects/ Fasting State) RDW452/0096/4 | | |
| 6. Фаза клінічного випробування | Дослідження біоеквівалентності | | |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 14.03.2019 по 16.04.2019 | | |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Канада | | |
| 9. Кількість досліджуваних | Заплановано до включення: 32 Включено: 32 Проаналізовано: 32 | | |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Метою цього дослідження було визначити біоеквівалентність двох лікарських засобів ібупрофен/парацетамол після одноразового перорального прийому натщесерце | | |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Одноцентрове, рандомізоване, перехресне дослідження з двома періодами та двома послідовностями при прийомі однократної дози із «засліпленням» аналітичного етапу | | |

| | |
|---|---|
| 12. Основні критерії включення | Добровольці чоловічої та жіночої статі віком не молодше 18 років. Основні критерії включення: - не палять або колишні курці; - індекс маси тіла $\geq 18,5 \text{ кг/м}^2$ та $\leq 30,0 \text{ кг/м}^2$; - клінічні лабораторні показники в межах лабораторно заявленого діапазону норми; якщо не в цьому діапазоні, вони не повинні мати клінічного значення; - негативний тест на вагітність для жінок; - не мати клінічно значущих (КЗ) захворювань, записаних в історії хвороби, або доказів КЗ при фізичному обстеженні (включаючи життєві показники) та/або на електрокардіограмі (ЕКГ) |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Назва: Ібупрофен/парацетамол Лікарська форма/шлях введення: таблетки, вкриті плівковою оболонкою/оральний Режим дозування: однократна доза 200 мг/500 мг |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Назва: Нурофен [®] Ультіма (Nurofen [®] Ultima) Лікарська форма/шлях введення: таблетки, вкриті плівковою оболонкою/оральний Режим дозування: однократна доза 200 мг/500 мг |
| 15. Супутня терапія | Не застосовувалася |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Співвідношення середніх геометричних найменших квадратів (LSmeans) з відповідним 90 % довірчим інтервалом, розрахованим на основі експоненційної різниці між досліджуваним лікарським засобом (ДЛЗ) та препаратом порівняння (ПП) для логарифмічно перетворених параметрів C_{max} і AUC_{0-T} має бути в межах біоеквівалентності від 80,00 до 125,00 %. |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Оцінку безпеки проведено на основі аналізу побічних явищ та результатів стандартних лабораторних тестів. |
| 18. Статистичні методи | Статистичний аналіз базувався на моделі дисперсійного аналізу (ANOVA) фармакокінетичних параметрів; двосторонні 90 % довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних для C_{max} , AUC_{0-T} і $AUC_{0-\infty}$ ґрунтувалися логарифмічно перетворених даних; T_{max} ґрунтувався на непараметричному підході. ANOVA модель (фіксовані фактори: послідовність, період, препарат, суб'єкт (з врахуванням послідовності)) |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком не молодше 18 років. |

| <p>20. Результати ефективності</p> | <p>Одноцентрове, рандомізоване, перехресне дослідження з двома періодами та двома послідовностями при прийомі однократної дози із «засліпленням» аналітичного етапу було проведено натщесерце на 32 суб'єктах чоловічої та жіночої статі (n=32). Вимірювались та порівнювались швидкість і ступінь абсорбції ібупрофену та парацетамолу після однократної дози (1×200 мг ібупрофену/500 мг парацетамолу) ДЛЗ та ПП. Біодоступність досліджуваного лікарського засобу та препарату порівняння була еквівалентна в умовах натщесерце. Результати представлені в таблицях нижче.</p> <p>Ібупрофен (n=32)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="2">Середні геометричні*</th> <th rowspan="2">C.V. (%)</th> <th rowspan="2">Спів-відношення (%)</th> <th rowspan="2">90 % довірчий інтервал (%)</th> </tr> <tr> <th>ДЛЗ</th> <th>ПП</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>22227,2</td> <td>20304,1</td> <td>15,1</td> <td>109,47</td> <td>102,72-116,67</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-T}</td> <td>74627,7</td> <td>74616,5</td> <td>7,0</td> <td>100,02</td> <td>97,10-103,02</td> </tr> </tbody> </table> <p>*одиниці вимірювання нг/мл для C_{max} та нг·год/мл для AUC_{0-T}</p> <p>Парацетамол (n=32)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="2">Середні геометричні*</th> <th rowspan="2">C.V. (%)</th> <th rowspan="2">Спів-відношення (%)</th> <th rowspan="2">90 % довірчий інтервал (%)</th> </tr> <tr> <th>ДЛЗ</th> <th>ПП</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>8,599</td> <td>8,114</td> <td>13,4</td> <td>105,98</td> <td>100,16-112,13</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-T}</td> <td>28,574</td> <td>28,059</td> <td>6,8</td> <td>101,83</td> <td>98,92-104,83</td> </tr> </tbody> </table> <p>*одиниці вимірювання нг/мл для C_{max} та нг·год/мл для AUC_{0-T}</p> | Параметри | Середні геометричні* | | C.V. (%) | Спів-відношення (%) | 90 % довірчий інтервал (%) | ДЛЗ | ПП | C _{max} | 22227,2 | 20304,1 | 15,1 | 109,47 | 102,72-116,67 | AUC _{0-T} | 74627,7 | 74616,5 | 7,0 | 100,02 | 97,10-103,02 | Параметри | Середні геометричні* | | C.V. (%) | Спів-відношення (%) | 90 % довірчий інтервал (%) | ДЛЗ | ПП | C _{max} | 8,599 | 8,114 | 13,4 | 105,98 | 100,16-112,13 | AUC _{0-T} | 28,574 | 28,059 | 6,8 | 101,83 | 98,92-104,83 |
|------------------------------------|---|-----------|----------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|----|------------------|---------|---------|------|--------|---------------|--------------------|---------|---------|-----|--------|--------------|-----------|----------------------|--|----------|---------------------|----------------------------|-----|----|------------------|-------|-------|------|--------|---------------|--------------------|--------|--------|-----|--------|--------------|
| Параметри | Середні геометричні* | | C.V. (%) | Спів-відношення (%) | | | | 90 % довірчий інтервал (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ДЛЗ | ПП | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C _{max} | 22227,2 | 20304,1 | 15,1 | 109,47 | 102,72-116,67 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC _{0-T} | 74627,7 | 74616,5 | 7,0 | 100,02 | 97,10-103,02 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Параметри | Середні геометричні* | | C.V. (%) | Спів-відношення (%) | 90 % довірчий інтервал (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ДЛЗ | ПП | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C _{max} | 8,599 | 8,114 | 13,4 | 105,98 | 100,16-112,13 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC _{0-T} | 28,574 | 28,059 | 6,8 | 101,83 | 98,92-104,83 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>21. Результати безпеки</p> | <p>Всього в дослідженні взяли участь 32 суб'єкти, всі з них отримали досліджуваний лікарський засіб (ібупрофен/парацетамол) і препарат порівняння (Нурофен® Ультима).</p> <p>У жодного з суб'єктів дослідження не було зафіксовано серйозних побічних явищ або смертельних випадків. Жоден із суб'єктів не був виключений дослідником через небажані явища, що виникли при лікуванні (TEAE) (з міркувань безпеки).</p> <p>Частота TEAE була однаковою для суб'єктів, які отримували ДЛЗ та ПП (по 9 %). Повідомлялося про TEAE з частотою 6 % для суб'єктів, які отримували ДЛЗ, і 3 % для суб'єктів, які отримували ПП. Загалом у 4 (13 %) із 32 суб'єктів, які брали участь у цьому дослідженні, було зафіксовано 8 TEAE. З них 5 виникли після введення ДЛЗ і 3 – після введення ПП. П'ятдесят відсотків TEAE, які виникли під час дослідження, вважалися пов'язаними з прийомом лікарських засобів (4/8).</p> <p>Усі TEAE, які виникли під час дослідження, минули або закінчилися до закінчення дослідження.</p> <p>Усі TEAE, які виникли під час дослідження, вважалися легкими. Під час дослідження у жодного з суб'єктів не виникли TEAE середнього або тяжкого ступеня.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>Усі повідомлені ТЕАЕ були у одного суб'єкта (3 %) кожної групи. Сонливість, диспепсія, нудота, подразнення шкіри та біль у ротоглотці повідомлялись у 1 суб'єкта (3 %) після прийому ДЛЗ, тоді як головний біль, гіпестезія та біль у місці катетера у 1 суб'єкта (3 %) – після прийому ІПІ. Загалом, відхилення клінічних лабораторних показників характеризувалось незначним зменшенням або перевищенням відповідних референсних значень і не були клінічно значущими за оцінкою дослідника.</p> |
| <p>22. Висновок (заклучення)</p> | <p>Представлені результати демонструють, що критерії, які були використані для оцінки біоеквівалентності між досліджуваним лікарським засобом та препаратом порівняння були повністю виконані. Для досліджуваного лікарського засобу та препарату порівняння співвідношення середніх геометричних та відповідного 90 % довірчого інтервалу для C_{max} і AUC_{0-t} були в межах допустимого діапазону від 80,00 до 125,00 %.</p> <p>Таким чином, досліджуваний лікарський засіб (ібупрофен/парацетамол 200 мг/ 500 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Фармацевтичні заводи Польфарма С.А., Польща) вважається біоеквівалентним препарату порівняння (Нурофен® Ультима/ Nurofen® Ultima 200 мг/ 500 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd., Великобританія) при прийомі натщесерце.</p> <p>В цілому, досліджувані лікарські засоби були безпечними та добре переносилися суб'єктами, включеними в це дослідження.</p> |

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

АТ «Софарма», Болгарія



 (підпис)

Герасимчук І. П.
 (П. І. Б.)