

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  
 (пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Дарфен® Ультракап 400, капсули м'які, по 400 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати <i>Обґрунтування:</i> це генеричний 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 (із 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)



А.М.



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® Ультракап 400, капсули м'які, по 400 мг
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
3. Виробник	Філ Інтер Фарма Ко., ЛТД, В'єтнам (PHIL INTER PHARMA CO., LTD., Vietnam)
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 збалансоване дослідження біоеквівалентності з двома періодами і двома послідовностями лікарського засобу Ібупрофен, м'які желатинові капсули по 400 мг, виробництва PHIL INTER PHARMA лікарському засобу Nurofen Rapid 400 мг, м'які капсули, (діюча речовина — ібупрофен) виробництва Benckiser Healthcare, S.A [C.Matago 28, 08403, Granollers, Barcelona, Spain]) у здорових дорослих добровольців натщесерце. Код дослідження: 18-070
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: 03.03.2020 – 16.03.2020
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 28 Фактична: скриновано — 30; рандомізовано — 28; повністю завершили участь — 27



10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти швидкість та ступінь абсорбції ібупрофену після одноразового прийому тестового лікарського засобу Ібупрофен, м'які желатинові капсули по 400 мг, виробництва PHIL INTER PHARMA та лікарського засобу Nurofen Rapid 400 мг, м'які капсули, виробництва Reckitt Benckiser Healthcare, S.A. у здорових дорослих добровольців чоловічої статі в умовах натщесерце. Оцінити безпеку і переносимість після одноразового прийому тестового і референтного лікарських засобів.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване відкрите збалансоване дослідження біоеквівалентності з двома періодами і двома послідовностями з однократним пероральним прийомом кожного досліджуваного лікарського засобу в умовах натщесерце.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці віком від 18 до 45 років та індексом маси тіла (ІМТ) в межах 18,50–30,00 кг/м <sup>2</sup> (але будь-якому разі маса тіла не менше 50 кг), які підписали форму інформованої згоди та не мають ознак захворювання за результатами збору медичного анамнезу та скринінгового обстеження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тестовий лікарський засіб (Т): Ібупрофен (Дарфен® Ультракап 400, капсули м'які, по 400 мг) МНН: ібупрофен <i>Спосіб застосування:</i> кожний здоровий доброволець приймав перорально одну капсулу ЛЗ натщесерце, запиваючи 240 мл води
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб (R): Nurofen® Rapid 400 мг, капсули м'які МНН: ібупрофен <i>Спосіб застосування:</i> кожний здоровий доброволець приймав перорально одну капсулу ЛЗ натщесерце, запиваючи 240 мл води
15. Супутня терапія	За весь період дослідження жоден доброволець не отримував супутню терапію.
16. Критерії оцінки ефективності	Щоб оцінити біоеквівалентність, визначали 90% довірчі інтервали для співвідношень середніх геометричних значень аналізованих фармакокінетичних параметрів (AUC <sub>0-t</sub> та C <sub>max</sub> ) для ібупрофену для тестового і референтного лікарських засобів. Лікарські засоби вважаються біоеквівалентними якщо 90% довірчі інтервали для співвідношень середніх геометричних значень AUC <sub>0-t</sub> та C <sub>max</sub> для ібупрофену знаходилися в межах 80,00–125,00%. Скорочення: AUC <sub>0-t</sub> — площа під кривою «концентрація/час» з моменту введення лікарського засобу до останньої точки, що визначається (t); C <sub>max</sub> — максимальна концентрація аналізу.



17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали шляхом моніторингу побічних явищ та стандартних лабораторних обстежень.												
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів проводився за допомогою процедури PROC GLM програмного забезпечення SAS® версії 9.4 (SAS Institute Inc., США).</p> <p>Для дисперсійного аналізу (ANOVA) з метою оцінки біоеквівалентності було використано логарифмічно перетворені фармакокінетичні параметри <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math>. У модель було включено наступні фактори з фіксованими ефектами: послідовність, суб'єкт (в послідовності), період та лікарський засіб.</p>												
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середній вік, зріст, маса тіла та ІМТ добровольців у дослідженні становили відповідно 27,3 роки, 169,3 см, 68,490 кг та 23,897 кг/м <sup>2</sup> . Усі добровольці були азіатами.												
20. Результати оцінки ефективності	<p>Статистичний аналіз фармакокінетичних даних проведено на основі даних 27 добровольців, які повністю завершили участь у дослідженні згідно протоколу та прийняли досліджувані препарати в обох періодах (один раз тестовий та один раз референтний лікарський засіб). Узагальнені результати оцінки біоеквівалентності тестового лікарського засобу референтному представлені в таблиці нижче.</p> <table border="1" data-bbox="687 1059 1473 1283"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>Співвідношення T/R (%)</th> <th>90% довірчий інтервал (нижня межа; верхня межа, %)</th> <th>Біоеквівалентність</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math></td> <td>90,95</td> <td>82,95; 99,72</td> <td>Так</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math></td> <td>97,18</td> <td>94,16; 100,30</td> <td>Так</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр	Співвідношення T/R (%)	90% довірчий інтервал (нижня межа; верхня межа, %)	Біоеквівалентність	$C_{max}$	90,95	82,95; 99,72	Так	$AUC_{0-t}$	97,18	94,16; 100,30	Так
Параметр	Співвідношення T/R (%)	90% довірчий інтервал (нижня межа; верхня межа, %)	Біоеквівалентність										
$C_{max}$	90,95	82,95; 99,72	Так										
$AUC_{0-t}$	97,18	94,16; 100,30	Так										
21. Результати оцінки безпеки	Щодо скорочень див. п. 16. Впродовж дослідження не було жодного випадку важкого або серйозного побічного явища. Тестовий і референтний лікарські засоби були безпечними і добре переносилися добровольцями за умов одноразового застосування натщесерце.												
22. Висновок (заключення)	Результати підтверджують, що 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ та $AUC_{0-t}$ ібупрофену знаходяться в межах інтервалу прийнятності біоеквівалентності, що свідчить про доведеність біоеквівалентності розробленого лікарського засобу Ібупрофен (Дарфен®) Ультракап 400, капсули м'які, по 400 мг), референтному лікарському засобу Нурофен Рард 400 мг, капсули м'які.												

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

  
 (підпис)  
 А. М.  
 П.