

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 200, капсули м'які, по 200 мг
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>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	
б) 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® Ультракап 200, капсули м'які, по 200 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 200 мг, виробництва PHIL Inter Pharma CO., LTD. BINH DUONG PROVINCE, VIETNAM лікарському засобу Nurofen 200 mg LIQUICAPS, виробництва Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Limited за одноразового перорального застосування у 24 здорових дорослих добровольців натщесерце. Код дослідження: QLS/05/07/15
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Період I: з 31.07.2015 по 01.08.2015 Період II: з 05.08.2015 по 06.08.2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 Фактична: скриновано — 30; рандомізовано — 24; повністю завершили участь — 24



10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою даного дослідження була оцінка біоеквівалентності лікарського засобу (ЛЗ) Ібупрофен, м'які желатинові капсули по 200 мг, виробництва PHIL Inter Pharma CO., LTD. BINH DUONG PROVINCE, VIETNAM та препарату Nurofen 200 mg LIQUICAPS, виробництва Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Limited у 24 дорослих здорових добровольців за прийому натщесерце. Вторинною метою даного дослідження була оцінка безпеки суб'єктів у даному дослідженні.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване відкрите збалансоване дослідження біоеквівалентності з двома періодами і двома послідовностями за одноразового перорального застосування в умовах натщесерце з періодом відмивки щонайменше 5 днів
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 200, капсули м'які, по 200 мг)  МНН: ібупрофен  <i>Спосіб застосування:</i> кожний здоровий доброволець приймав перорально одну капсулу ЛЗ натщесерце, запиваючи 240 ± 2 мл води
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб (R): Nurofen®, 200 mg, Liquicaps  МНН: ібупрофен  <i>Спосіб застосування:</i> кожний здоровий доброволець приймав перорально одну капсулу ЛЗ натщесерце, запиваючи 240 ± 2 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 аналіту.



17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали шляхом моніторингу побічних явищ та за допомогою стандартних лабораторних обстежень.												
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів проводили за допомогою програмного забезпечення SAS® версії 9.4/Enterprise Guide 6.1. Статистичний аналіз проводили з логарифмічно трансформованими фармакокінетичними параметрами ( $C_{max}$ та $AUC_{0-t}$ ).												
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні дані добровольців, які брали участь у дослідженні (середнє значення ± стандартне відхилення): вік $31,25 \pm 6,635$ роки, зріст $166,64 \pm 5,648$ см, маса $61,79 \pm 7,214$ кг та індекс маси тіла $22,21 \pm 1,85$ кг/м <sup>2</sup> . Усі добровольці були азіатами.												
20. Результати оцінки ефективності	<p>Фармакокінетичний та статистичний аналіз проведено на основі даних 24 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="638 918 1460 1164"> <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>113,26</td> <td>105,16; 121,98</td> <td>Так</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math></td> <td>97,34</td> <td>90,22; 105,02</td> <td>Так</td> </tr> </tbody> </table> <p>Щодо скорочень див. п. 16.</p>	Параметр	Співвідношення T/R (%)	90% довірчий інтервал (нижня межа; верхня межа, %)	Біоеквівалентність	$C_{max}$	113,26	105,16; 121,98	Так	$AUC_{0-t}$	97,34	90,22; 105,02	Так
Параметр	Співвідношення T/R (%)	90% довірчий інтервал (нижня межа; верхня межа, %)	Біоеквівалентність										
$C_{max}$	113,26	105,16; 121,98	Так										
$AUC_{0-t}$	97,34	90,22; 105,02	Так										
21. Результати оцінки безпеки	Ібупрофен 200 мг (Дарфен® Ультракап 200, капсули м'які, по 200 мг), капсули м'які, після однократного перорального прийому у дорослих добровольців чоловічої статі в умовах натщесерце добре переносився у всіх 24 добровольців. За результатами проведення лабораторних обстежень на початку та наприкінці дослідження не виявлено клінічно значущих відхилень у добровольців. Серйозних побічних ефектів або випадків смерті не було.												
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 200, капсули м'які, по 200 мг), референтному лікарському засобу Nurofen® 200 mg Tablets.												

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

  
 №2 (підпис)  
 Доволенко А.М.  
 (І.П.Б.)