

	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):	<b>Німесулід, порошок гранульований для оральної суспензії 100 мг/2 г</b>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input type="checkbox"/> ні <input checked="" type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати Власні доклінічні дослідження не проводились, тому що згідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23 липня 2015 року N 460 (розділ III, п. 1.3) для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань. У Модулі 4 для генеричного лікарського засобу надаються літературні огляди щодо доклінічних даних.
2. Фармакологія:	Власні дослідження не проводились, розділ викладений у вигляді літературного огляду наукових статей.
1) первинна фармакодинаміка	Не проводилось.
2) вторинна фармакодинаміка	Не проводилось.
3) фармакологія безпеки	Не проводилось.
4) фармакодинамічні взаємодії	Не проводилось.
3. Фармакокінетика:	Власні дослідження не проводились, розділ викладений у вигляді літературного огляду наукових статей.
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не проводилось.
2) всмоктування	Не проводилось.
3) розподіл	Не проводилось.
4) метаболізм	Не проводилось.
5) виведення	Не проводилось.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не проводилось.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не проводилось.



4. Токсикологія:	Власні дослідження не проводились, розділ викладений у вигляді літературного огляду наукових статей.
1) токсичність у разі одноразового введення	Не проводилось.
2) токсичність у разі повторних введень	Не проводилось.
3) генотоксичність: in vitro	Не проводилось.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не проводилось.
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	Не проводилось.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не проводилось.
додаткові дослідження	Не проводилось.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не проводилось.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не проводилось.
ембріотоксичність	Не проводилось.
пренатальна і постнатальна токсичність	Не проводилось.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не проводилось.
6) місцева переносимість	Не проводилось.
7) додаткові дослідження токсичності:	Не проводилось.
антигенність (утворення антитіл)	Не проводилось.
імунотоксичність	Не проводилось.
дослідження механізмів дії	Не проводилось.
лікарська залежність	Не проводилось.
токсичність метаболітів	Не проводилось.
токсичність домішок	Не проводилось.
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Власні дослідження не проводились, розділ викладений у вигляді літературного огляду наукових статей.

Від імені заявника  
(власника  
реєстраційного  
посвідчення)

**ПАТ «Хімфармзавод  
«Червона зірка»**

Директор Публічного акціонерного товариства  
«Хімфармзавод «Червона зірка»

**Тругасєв І.В.**  
(П. І. Б.)





	<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 (пункт 4 розділу IV)</p>
--	---

**ЗВІТ  
про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>Німесулід, порошок гранульований для оральної суспензії 100 мг/2 г</b>
2. Заявник	Публічне акціонерне товариство «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна
3. Виробник	Публічне акціонерне товариство «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна
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
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>Повна назва клінічного випробування: “ Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських засобів Німесулід, порошок гранульований для оральної суспензії 100 мг/2 г, по 2 г у саше (виробник ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна) та Aulin®, гранули для оральної суспензії 100 мг/2 г, по 2 г у саше (виробник «Анжеліні Фарма», Чеська республіка) за участю здорових добровольців”</p> <p>Кодований номер: CHZ-NMS</p>
6. Фаза клінічного випробування	Порівняльне клінічне випробування з оцінки біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічний період: 11.05.2021 р. - 02.06.2021 р. , біоаналітичний період: 18.06.2021 - 16.07.2021.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна
9. Кількість досліджуваних	Заплановано — 24, включено у дослідження — 24. Добровольці, включені в фармакокінетичний аналіз даних – 24 Добровольці, включені в оцінку переносимості - 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою даного дослідження є оцінка біоеквівалентності лікарських засобів Німесулід, 100 мг / 2 г порошок гранульований для оральної суспензії (ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна) і Aulin®, гранули для оральної суспензії 100 мг/2 г, по 2 г у саше (виробник «Анжеліні Фарма», Чеська республіка) шляхом порівняльного вивчення їх біодо-



	ступності при одноразовому прийомі здоровими добровольцями. Вторинні цілі: дослідження переносимості.
11. Дизайн клінічного випробування	Порівняльне, рандомізоване, перехресне з двома періодами і двома послідовностями, дослідження по вивченню біоеквівалентності, при одноразовому прийомі здоровими добровольцями, на фоні прийому їжі одноразової дози тестованого та референтного лікарських засобів з «осліпленням» аналітичного етапу дослідження.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці, чоловіки і жінки у віці від 18 до 55 років (включно), які не палять, мають індекс маси тіла в нормальних межах ( $\geq 18,5 \text{ кг/м}^2$ і $\leq 30 \text{ кг/м}^2$ ); які не мають гострих і хронічних захворювань серцево-судинної системи, нейроендокринної системи, нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту, дихальної системи; які здорові за результатами фізикального, інструментального та лабораторного обстеження; а також жінки репродуктивного віку, які мають негативний тест на вагітність.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<i>Досліджуваний лікарський засіб:</i> Німесулід, порошок гранульований для оральної суспензії 100 мг/2 г, по 2 г у саше (виробник ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна) <i>Спосіб застосування:</i> Перорально. Вміст 1 саше перед прийомом розводять в 100 мл теплої негазованої столової води. <i>Сила дії:</i> 1 саше (2 г) містить 100 мг німесуліду. Одноразовий прийом в дозі 100 мг німесуліду в кожному періоді дослідження.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<i>Препарат порівняння:</i> Aulin®, гранули для оральної суспензії 100 мг/2 г, по 2 г у саше (виробник «Анжеліні Фарма», Чеська республіка) <i>Спосіб застосування:</i> Перорально. Вміст 1 саше перед прийомом розводять в 100 мл теплої негазованої столової води. <i>Сила дії:</i> 1 саше (2 г) містить 100 мг німесуліду. Одноразовий прийом в дозі 100 мг німесуліду в кожному періоді дослідження.
15. Супутня терапія	В ході проведення даного клінічного дослідження супутня медикamentозна терапія не застосовувалась.
16. Критерії оцінки ефективності	Критерієм оцінки ефективності є порівняння основних фармакокінетичних параметрів – $C_{\max}$ і $AUC_{0-t}$ тестованого та референтного препаратів. Фармакокінетичні параметри розраховані на підставі результатів кількісного визначення німесуліду в сироватці крові 24 здорових добровольців, які повністю завершили випробування, після одноразового прийому тестованого і референтного препаратів. Для оцінки біоеквівалентності використовується метод, заснований на 90% довірчому інтервалі для різниці середніх (LSM) логарифмічно перетворених даних $C_{\max}$ і $AUC_{0-t}$ тестованого і референтного препаратів. Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для відношення геометричних середніх (LSM) логарифмічно перетворених значень $AUC_{0-t}$ і $C_{\max}$ для тестованого і референтного препаратів знаходиться в межах 0,8000-1,2500 (80,00-125,00%). Для отримання додаткової інформації розраховані також додаткові фармакокінетичні константи німесуліду: $AUC_{0-\infty}$ , $T_{\max}$ , $t_{1/2}$ , $K_{el}$ , $(AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}) \times 100\%$ і $AUC_{res}$ за формулою $((AUC_{0-\infty} - AUC_{0-t}) / AUC_{0-\infty}) \times 100\%$ .
17. Критерії оцінки безпеки	В даному дослідженні переносимість оцінювали на підставі реєстрації побічних реакцій/побічних явищ, скарг добровольців, результатів лабораторно-інструментального обстеження (вітальні дані, які включають



	<p>АТ, ЧП, температуру тіла; ЕКГ-обстеження; даних загального та біохімічного аналізів крові, а також аналіз сечі), та результатів фізикального огляду добровольців. Переносимість була оцінена від періоду скринінгу до завершення дослідження.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів проведений з використанням моделі ANOVA.</p> <p>Розрахунок фармакокінетичних констант, описову статистику і аналіз варіацій (ANOVA) фармакокінетичних даних проводили з використанням валідованого програмного забезпечення Phoenix WinNonLin 8.2 і Validation Suite Version 8.2.0.4383 (Certara Inc., США).</p> <p>Розраховані показники описової статистики (середнє арифметичне значення (Mean), стандартне відхилення (SD), стандартна помилка середнього (SE), коефіцієнт варіації (CV,%), середнє геометричне значення (GM), медіана, мінімальне і максимальне значення) результатів кількісного визначення німесулід у сироватці крові 24 здорових добровольців. Розраховані основні і додаткові фармакокінетичні константи і дані їх описової статистики:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <math>C_{max}</math>: перше (за часом) найбільше значення концентрації аналіту в крові;</li> <li>● <math>T_{max}</math>: час досягнення <math>C_{max}</math>;</li> <li>● <math>AUC_{0-t}</math>: лінійним правилом трапецій від точки 0 до точки LQCT (Lowest Quantifiable Concentration Time);</li> <li>● <math>K_{el}</math>: вибір найкращого відрізка фармакокінетичної кривої, log-лінійна регресія, рівномірне зважування;</li> <li>● <math>t_{1/2}</math>: <math>0.693/K_{el}</math>;</li> <li>● <math>(AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}) \times 100\%</math>: процент вимірної площі під кривою по відношенню до площі під кривою, що отримана шляхом екстраполяції;</li> <li>● <math>((AUC_{0-\infty} - AUC_{0-t})/AUC_{0-\infty}) \times 100\%</math>: процент залишкової (екстрапольованої) площі.</li> </ul> <p>За Ln-перетвореними даними <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-t}</math> був виконаний аналіз варіацій (ANOVA). Розраховані коефіцієнти внутрішньособ'єктної та міжособ'єктної варіації <math>CV_{inter}</math> і <math>CV_{intra}</math> параметрів фармакокінетики <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-\infty}</math>; розраховані співвідношення і 90% двосторонній довірчий інтервал для відношення між середньоквадратичними значеннями (LSM) параметрів <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-t}</math>, використовуючи лог-трансформовані значення.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>В дослідження були включені 24 здорових добровольця обох статей (чоловіки та жінки), середній вік добровольців – <math>39,38 \pm 9,17</math> років (від 25 до 51 року).</p> <p>Вага всіх добровольців знаходилась в нормальному діапазоні (від 51,22 до 97,08 кг, в середньому <math>71,19 \pm 13,16</math> кг), зріст добровольців знаходився в межах від 158 см до 187 см, в середньому <math>171,63 \pm 8,08</math> см, індекс маси тіла знаходився в межах від 18,95 до 29,938 <math>kg/m^2</math> (в середньому <math>24,05 \pm 3,36</math> <math>kg/m^2</math>), що відповідає нормальним значенням і вимогам протоколу.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Розраховані основні фармакокінетичні параметри німесулід ( <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-t}</math> ) для кожного добровольця після прийому тестованого і референтного препаратів, мають близькі значення.</p> <p>У таблиці 1 представлені середні значення (<math>\pm SD</math>) основних і деяких до-</p>



додаткових фармакокінетичних констант німесуліді після прийому тестованого препарату Німесулід і референтного препарату Aulin®, в дозі 100 мг.

Таблиця 1

Фармакокінетичні параметри	Середнє арифметичне (± стандартне відхилення SD)	
	Тестований препарат Німесулід	Референтний препарат Aulin®
AUC <sub>0-t</sub> , нг•год/мл	37354.997±15884.014	37063.371±14797.067
AUC <sub>0-∞</sub> , нг•год/мл	38588.019±16907.314	38266.551±15811.928
C <sub>max</sub> , нг/мл	4567.607±1477.484	4524.001±1180.097
T <sub>max</sub> , ч*	4.25 (1.50-6.00)	3.50 (2.00-6.00)
t <sub>1/2</sub> , ч	3.528±1.325	3.505±1.338

Примітка. \* - медіана; в дужках – мінімальне і максимальне значення.

Розраховані значення 90% довірчого інтервалу для різниці середніх (LSM) логарифмічно перетворених даних C<sub>max</sub> і AUC<sub>0-t</sub> тестованого і референтного препаратів. Отриманий антилогарифм межі довірчого інтервалу є 90% довірчим інтервалом. Результати представлені в табл.2.

Таблиця 2

**Оцінка біоеквівалентності лікарських засобів**

**Німесулід, порошок гранульований для оральної суспензії 100 мг/2 г, по 2 г у саше (виробник ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна) та Aulin®, гранули для оральної суспензії 100 мг/2 г, по 2 г у саше (виробник «Анжеліні Фарма», Чеська республіка)**

Parameter	geometric lsm		ratio t/r (%)	90% confidence limits (%)		CV <sub>intra-sub</sub> <sup>1</sup> (%)
	T	R		L	U	
C <sub>max</sub> , ng/ml	4376.344	4397.646	99.52	94.74	104.54	10.02
AUC <sub>0-t</sub> , ng/ml*hr	34226.970	34113.634	100.33 3	95.72	105.16	9.51
AUC <sub>∞</sub> , ng/ml*hr	35180.389	35020.953	100.46	95.61	105.54	9.99

Примітка. <sup>1</sup> - коефіцієнт внутрішньо суб'єктної варіації розрахований за середньоквадратичною різницею (Residual Mean Squares).

Отримані результати відповідають критерію біоеквівалентності: 90% довірчий інтервал для відношення геометричних середніх значень C<sub>max</sub> і AUC<sub>0-t</sub> для тестованого та референтного препаратів знаходиться в межах 0,8000-1,2500 (80,00-125,00%).

Середні значення додаткових констант фармакокінетики німесуліді для тестованого та референтного препаратів також мають близькі значення.



<p>21. Результати безпеки</p>	<p><b>Заклучення про переносимість</b></p> <p>Протягом дослідження кожний з 24 здорових добровольців двічі знаходився під впливом німесулід. Загальна доза німесулід, яка прийнята кожним із 24 добровольців, склала 200 мг відповідно (по 100 мг в кожному з двох періодів). Всі добровольці (n=24) були включені в аналіз переносимості.</p> <p>Під час дослідження не зареєстровано випадків побічних реакцій або явищ (ПР/ПЯ).</p> <p>Лабораторне обстеження 24 здорових добровольців, включених в аналіз, проводилось на скринінгу та на заключному візиті. Відповідальний дослідник провів оцінку всіх відхилень від референтних значень і розцінив наявні відхилення як клінічно незначущі.</p> <p>Таким чином, аналіз результатів обстеження 24 здорових добровольців, що прийняли в дослідженні препарат німесулід, свідчить про порівняльну переносимість одноразового застосування лікарських засобів Німесулід, порошок гранульований для оральної суспензії 100 мг/2 г, по 2 г у саше (виробник ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна) та Aulin®, гранули для оральної суспензії 100 мг/2 г, по 2 г у саше (виробник «Анжеліні Фарма», Чеська республіка).</p> <p>Обидва препарати мають однакову переносимість, вони є безпечними та такими, що добре переносяться при одноразовому прийомі здоровими добровольцями на фоні прийому їжі в дозі 100 мг німесулід.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Співвідношення вимірної площі під кривою «концентрація-час» до екстрапольованої площі (<math>AUC_{0-\infty} / AUC_{0-t}</math>) для тестованого і референтного препаратів становлять в середньому 97.315% і 97.432% відповідно, а також перевищують 80% у всіх (100%) добровольців, що відповідає встановленим вимогам.</p> <p>90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних LSM <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-t}</math> тестованого і референтного препаратів мають дуже близькі значення та складають відповідно 94,74÷104,54% і 95,72÷105,16%. Отримані результати відповідають критерію біоеквівалентності 80,00-125,00% для обох основних ФК-параметрів (<math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-t}</math>).</p> <p>Таким чином, у ході даного дослідження було доведено, що лікарський засіб Німесулід, порошок гранульований для оральної суспензії 100 мг/2 г, по 2 г у саше (виробник ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна) є біоеквівалентним референтному лікарському засобу Aulin®, гранули для оральної суспензії 100 мг/2 г, по 2 г у саше (виробник «Анжеліні Фарма», Чеська республіка).</p>

Від імені заявника (власник реєстраційного посвідчення)

ПАТ «Хімфармзавод

«Червона зірка»

  
 (підпис)  
 Директор Публічного акціонерного товариства  
 «Хімфармзавод «Червона зірка»  
 Ігор Трутасв  
 (П. І. Б.)

