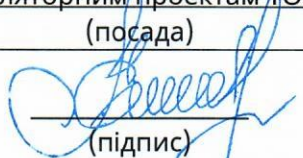


ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Олфен® Форте ГІДРОГЕЛЬ лікарська форма та дозування: гель, 2 %
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input type="checkbox"/> ні <input checked="" type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
Згідно вимог міжнародних керівництв та українського законодавства до даного типу лікарського засобу (гібридний) результати власних доклінічних досліджень не вимагаються та представлені відповідними даними опублікованої наукової літератури (загальнодоступна інформація).	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
2) вторинна фармакодинаміка	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3) фармакологія безпеки	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4) фармакодинамічні взаємодії	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
2) всмоктування	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3) розподіл	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4) метаболізм	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
5) виведення	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства

6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
7) інші фармакокінетичні дослідження	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
2) токсичність у разі повторних введень	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
3) генотоксичність: in vitro	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
додаткові дослідження	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
ембріотоксичність	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
пренатальна і постнатальна токсичність	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
6) місцева переносимість	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
7) додаткові дослідження токсичності:	

антигенність (утворення антитіл)	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
імунотоксичність	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
дослідження механізмів дії	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
лікарська залежність	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
токсичність метаболітів	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
токсичність домішок	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
інше	не вимагається для гібридного лікарського засобу відповідно до вимог міжнародних керівництв та українського законодавства
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Згідно вимог міжнародних керівництв та українського законодавства до даного типу лікарського засобу (гібридний) результати власних доклінічних досліджень не вимагаються та представлені відповідними даними опублікованої наукової літератури (загальнодоступна інформація).

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) <u>Резцов С.В.</u> (П. І. Б.) Менеджер по регуляторним проектам ТОВ «Тева Україна» (посада)
	 (підпис) <u>Кухарська О.С.</u> (П. І. Б.) Керівник регуляторного відділу ТОВ «Тева Україна» (посада)
Дата: 16 грудня 2021р.	



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 (номер реєстраційного посвідчення, за наявності):	Олфен® Форте ГІДРОГЕЛЬ лікарська форма та дозування: гель, 2 % (назва в дослідженнях біоеквівалентності: Диклофенак діетиламін 2,32 % (мас/мас) гель)
2. Заявник	Заявник в Україні: ТОВ «Тева Україна», Україна
3. Виробник	<i>Виробництво за повним циклом:</i> Меркле ГмБХ (Merckle GmbH), Німеччина <i>Вторинна упаковка:</i> Трансфарм Логістік ГмБХ (Transpharm Logistic GmbH), Німеччина
4. Проведені дослідження: Обґрунтування:	× так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Код дослідження: 4995/18 Назва дослідження: Відкрите, рандомізоване, однодозове, повністю повторне, перехресне дослідження біоеквівалентності гелю Диклофенак діетиламін 2,32 % (мас/мас) у здорових дорослих добровольців натщесерце.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	з 16 листопада 2018 року по 11 січня 2019 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: конфіденційна інформація Фактична: конфіденційна інформація
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою клінічного дослідження є оцінка біоеквівалентності між лікарськими засобами Диклофенак діетиламін 2,32 % (мас/мас) гель і Вольтарен® Шмерцгель форте (1 г гелю містить 23,2 мг диклофенаку діетиламіну) після нанесення однократної місцевої дози у здорових дорослих добровольців при застосуванні натщесерце.

	Вторинною метою дослідження була оцінка безпечності та місцевої переносимості досліджуваного лікарського засобу та референтного лікарського засобу у здорових дорослих добровольців.			
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, однодозове, з двома введеннями препарату, чотирма періодами, повністю повторне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності натщесерце.			
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої та/або жіночої статі, що не палять, від 18 до 45 років (включно), що мають індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 кг/м ² до 30,0 кг/м ² (включно), та масу тіла щонайменше 50 кг; без ознак основного захворювання або клінічно значущих відхилень лабораторних показників при скринінгу, які надали добровільну згоду на участь у дослідженні.			
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Диклофенак діетиламін 2,32 % (мас/мас) гель; виробництва Меркле ГмБХ, Німеччина. Для нашконого застосування			
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Вольтарен® Шмерцгель форте (1 г гелю містить 23,2 мг диклофенаку діетиламіну). Для нашконого застосування			
15. Супутня терапія	Відповідно до протоколу не було заплановано одночасне введення ліків.			
16. Критерії оцінки ефективності	90 % довірчі інтервали для співвідношення (тобто T/R) досліджуваного та референтного лікарських засобів, виходячи з дисперсійного аналізу (ANOVA) log-перетворених фармакокінетичних параметрів AUC _{0-t} , AUC _{0-inf} , повинні становити щонайменше 80,00 % і не більше 125,00 %.			
17. Критерії оцінки безпеки	<p><u>Безпека:</u> Порівняння побічних явищ для досліджуваного та референтного лікарських засобів.</p> <p><u>Місцева переносимість:</u> Для досліджуваного та референтного лікарських засобів середню сукупну оцінку подразнення обчислювали як суму всіх комбінованих оцінок «Шкірна відповідь» та «Інші ефекти», що спостерігаються під час кожного обстеження, поділену на загальну кількість спостережень.</p>			
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичні аналізи проводяться з використанням стандартних некомпартментних методів програмного забезпечення Phoenix® WinNonlin (версії 6.3 або вище).</p> <p>Статистичні аналізи проводяться з використанням програмного забезпечення SAS® (SAS® Institute Inc., США), (версії 9.4 або вище). Розраховуються співвідношення та 90 % довірчі інтервали для відносних середніх log-перетворених фармакокінетичних параметрів AUC_{0-t}, AUC₀₋₆, AUC_{0-inf} і C_{max} досліджуваного та референтного лікарських засобів.</p> <p>Непараметричний аналіз T_{max} проводиться на неперетворених даних для диклофенака з використанням знакового рангового критерію Уїлкоксона.</p>			
19. Демографічні показники досліджуваної	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">Вікові групи</td> <td style="width: 50%;">18 – 40 років</td> </tr> </table>		Вікові групи	18 – 40 років
Вікові групи	18 – 40 років			

популяції (стать, вік, раса тощо)		41 – 64 років
	Стать	Чоловіки
	Раса	Азіатська*
*: Південна Азія (Індія)		
20. Результати ефективності	Основні фармакокінетичні параметри відповідають критеріям біоеквівалентності.	
21. Результати безпеки	<p>Серйозних побічних явищ під час дослідження не спостерігалось.</p> <p>Оцінку місцевої переносимості досліджуваного та референтного лікарського засобу проводили в місці нанесення та дійшли висновку, що обидва лікарські засоби добре переносилися та були відсутні відмінності між шкірними реакціями та іншими ефектами.</p> <p>На підставі огляду клінічних та лабораторних даних про безпечність було виявлено, що і досліджуваний, і референтний лікарський засіб є безпечними та добре переносяться.</p>	
22. Висновок (заключення)	<p>На підставі отриманих результатів препарати Диклофенак діетиламін 2,32 %, гель (поданий на реєстрацію в Україні від заявника ТОВ «Тева Україна» під торговою назвою Олфен® Форте ГІДРОГЕЛЬ; лікарська форма та дозування: гель, 2 %) та Вольтарен® Шмерцгель форте (23,2 мг диклофенаку діетиламіну/1 г гелю) є біоеквівалентними.</p>	

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) <u>Резцов С.В.</u> (П. І. Б.) Менеджер по регуляторним проектам ТОВ «Тева Україна» (посада)
	  (підпис) <u>Кухарська О.С.</u> (П. І. Б.) Керівник регуляторного відділу ТОВ «Тева Україна» (посада)
Дата: 16 грудня 2021р.	