

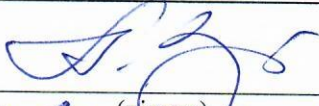
ЗВІТ про доклінічні дослідження

| | |
|--|---|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення): | Долорсил гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г (німесулід) |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Генеричний лікарський засіб |
| 2) проведені дослідження | <p>так <input type="checkbox"/> ні <input checked="" type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Лікарський засіб Долорсил, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г, розроблено АТ «Фармак» як генеричний лікарський засіб до референтного лікарського засобу Aulin®, granules for oral suspension, 100 mg/2 g, виробник та власник реєстраційного посвідчення Angelini Pharma.</p> <p>Відповідно до статті 10.1 Директиви 2001/83 ЄС (з внесеними поправками) та Наказу МОЗ України №426 від 26.08.2005 (діюча редакція) від заявника не вимагається проведення власних токсикологічних та фармакологічних випробувань, а надаються результати доклінічних досліджень референтного препарату, які викладені у відповідних розділах реєстраційного досьє.</p> |
| 2. Фармакологія: | |
| 1) первинна фармакодинаміка | Доклінічні дослідження не проводились |
| 2) вторинна фармакодинаміка | |
| 3) фармакологія безпеки | |
| 4) фармакодинамічні взаємодії | |
| 3. Фармакокінетика: | |
| 1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації | Доклінічні дослідження не проводились |
| 2) всмоктування | |
| 3) розподіл | |
| 4) метаболізм | |
| 5) виведення | |

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

| | |
|--|---------------------------------------|
| антигенність (утворення антитіл) | Доклінічні дослідження не проводились |
| імунотоксичність | Доклінічні дослідження не проводились |
| дослідження механізмів дії | |
| лікарська залежність | |
| токсичність метаболітів | |
| токсичність домішок | |
| інше | |
| 5. Висновки щодо доклінічного вивчення | Доклінічні дослідження не проводились |

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (підпис)
 Зареєстрований А.В.

 (П. І. Б.)

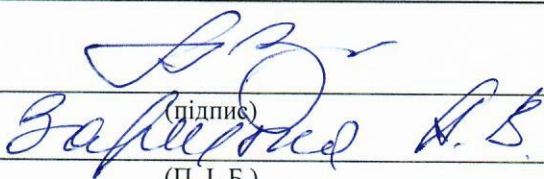
ЗВІТ
про клінічне випробування

| | |
|---|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | Долорсил, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г (німесулід) |
| 2. Заявник | АТ «Фармак» |
| 3. Виробник | АТ «Фармак» |
| 4. Проведені дослідження: | так ні якщо ні, обґрунтувати <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Генеричний лікарський засіб |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування | Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності препаратів Німесулід, 100 мг/2 г, гранули для оральної суспензії (АТ «Фармак», Україна) та Aulin® 100 мг/2 г, гранули для оральної суспензії («Angelini Pharma», Республіка Чехія) за участю здорових добровольців Код клінічного випробування: FK-NMS |
| 6. Фаза клінічного випробування | I фаза |
| 7. Період проведення клінічного випробування | з 15.03.2018 року по 06.04.2018 року |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Україна |
| 9. Кількість досліджуваних | Запланована: 24 Фактична: 24 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Оцінка біоеквівалентності препаратів Німесулід, 100 мг/2 г гранули для оральної суспензії (АТ «Фармак», Україна) та Aulin® 100 мг/2 г, гранули для оральної суспензії («Angelini Pharma», Czech Republic s.r.o.) шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності при одноразовому прийомі здоровими добровольцями під час їжі. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Порівняльне, рандомізоване, перехресне з двома періодами та двома послідовностями дослідження з вивчення біоеквівалентності при одноразовому прийомі здоровими добровольцями під час прийому їжі одної дози досліджуваного та референтного препаратів із «zasліпленням» аналітичного етапу дослідження. |
| 12. Основні критерії включення | 1. Здорові добровольці чоловіки та жінки віком від 18 до 50 років (включно); 2. Здатність надати письмову Інформовану згоду добровольця на участь у клінічному дослідженні до початку будь-яких процедур скринінгу; |

| | |
|---|--|
| | <p>3. Здатність, на думку Дослідника, дотримуватися всіх вимог Протоколу дослідження, тобто здатність добровольця до адекватного співробітництва;</p> <p>4. Індекс маси тіла знаходиться у нормальних межах ($\geq 18,5 \text{ кг/м}^2$ та $\leq 30 \text{ кг/м}^2$);</p> <p>5. Особи, які не мають гострих і хронічних захворювань серцево-судинної системи, нейроендокринної системи, нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту, дихальної системи;</p> <p>6. Результати фізикального, інструментального та лабораторного обстеження добровольців - у межах норми або відхилення розцінене Дослідником як клінічно незначуще;</p> <p>7. Результати флюорографії або рентгенографії в межах норми (дослідження має бути проведене не більше ніж за 10 місяців до дня госпіталізації);</p> <p>8. Артеріальний тиск у межах норми: САТ не нижче 110 мм рт. ст. та не вище 140 мм рт.ст, ДАТ не нижче 55 мм рт. ст. та не вище 95 мм рт.ст. на скринінгу;</p> <p>9. Жінки дітородного віку та учасники-чоловіки повинні використовувати медично підтвержені бар'єрні методи контрацепції протягом усього періоду дослідження;</p> <p>10. Доброволець не палить;</p> <p>11. Зобов'язання з боку добровольця щодо дотримання загальних обмежень в дієті протягом усього дослідження.</p> |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г, виробництва АТ «Фармак», Україна</p> <p>1 саше по 2 г гранул, що містять 100 мг німесуліду</p> <p>Пероральний прийом (перед вживанням 1 саше розчиняли у 100 мл теплої негазованої столової води).</p> |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | <p>Aulin®, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г, виробництва «Angelini Pharma», Республіка Чехія</p> <p>1 саше по 2 г гранул, що містять 100 мг німесуліду</p> <p>Пероральний прийом (перед вживанням 1 саше розчиняли у 100 мл теплої негазованої столової води).</p> |
| 15. Супутня терапія | Суб'єктам заборонялось застосовувати супутню терапію. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p>Оцінка біоеквівалентності відбувалася на основі вимірювань німесуліду в плазмі крові. Визначали наступні фармакокінетичні параметри. Основні параметри: C_{max} та AUC_{0-t}</p> <p>Додаткові параметри: $AUC_{0-\infty}$, t_{max}, K_{el}, $t_{1/2}$.</p> <p>Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для відношення геометричних середніх сукупності значень AUC_{0-t} та C_{max} для тестового та референтного препаратів знаходиться в межах 0,8000-1,2500 (80,00-125,00 %).</p> |
| 17. Критерії оцінки безпеки | <p>Реєстрація побічних реакцій / побічних явищ (скарг добровольців)</p> <p>Результати фізикального та лабораторно-інструментальних обстежень</p> |
| 18. Статистичні методи | Були розраховані: середнє геометричне (GM), середнє арифметичне значення (Mean), стандартне відхилення (SD), стандартна похибка середнього (SE), коефіцієнт варіації (CV,%), медіана, максимальне та мінімальне значення. |

| | |
|---|---|
| | Для фармакокінетичних констант C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ в логарифмічно перетвореному вигляді виконується ANOVA. |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Здорові добровольці обох статей (10 жінок, 14 чоловіків) європейської раси, віком від 18 до 48 років. |
| 20. Результати ефективності | Межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх сукупностей значень C_{max} та AUC_{0-t} німесулід для тестового та референтного препаратів склали C_{max} – 100.91 ÷ 109.15% та AUC_{0-t} – 99.43 ÷ 106.40% відповідно. 90% довірчі інтервали для відношення логарифмів сукупностей значень параметрів C_{max} та AUC_{0-t} для досліджуваного та референтного препаратів відповідають критерію біоеквівалентності 80,00-125,00%. |
| 21. Результати безпеки | Під час дослідження зареєстровано 1 випадок виникнення небажаного явища: гематома на місці венепункції. Повідомлений випадок НЯ оцінено як легкий за ступенем тяжкості, несерйозний, не вимагав жодної медикаментозної терапії чи інших дій. Під час проведення дослідження жодних серйозних небажаних явищ не зареєстровано. |
| 22. Висновок (заключення) | Ґрунтуючись на результатах аналізу C_{max} та AUC_{0-t} можна зробити висновок, що препарат Німесулід, 100 мг/2 г гранули для оральної суспензії (АТ «Фармак», Україна) є біоеквівалентним референтному препарату Aulin® 100 мг/2 г, гранули для оральної суспензії («Angelini Pharma», Республіка Чехія). |

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


 (підпис)
 (П. І. Б.)