

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>ЄУРОФЕНАК, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг</b>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	Ні. Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
2) вторинна фармакодинаміка	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
3) фармакологія безпеки	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
4) фармакодинамічні взаємодії	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
2) всмоктування	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
3) розподіл	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
4) метаболізм	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
5) виведення	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
7) інші фармакокінетичні дослідження	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
2) токсичність у разі повторних введень	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається

3) генотоксичність: in vitro	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
4) канцерогенність:	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
довгострокові дослідження	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
додаткові дослідження	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
ембріотоксичність	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
пренатальна і постнатальна токсичність	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
б) місцева переносимість	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
7) додаткові дослідження токсичності:	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
антигенність (утворення антитіл)	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
імунотоксичність	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
дослідження механізмів дії	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
лікарська залежність	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
токсичність метаболітів	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
токсичність домішок	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
інше	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(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

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)</b>	ЄУРОФЕНАК, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг
<b>2. Заявник</b>	Рівофарм СА
<b>3. Виробник</b>	Рівофарм СА
<b>4. Проведені дослідження</b>	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні      якщо ні, обґрунтувати
<b>1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація</b>	Генеричний лікарський засіб
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодівий номер клінічного випробування</b>	Протокол звіту про клінічне дослідження № 120322 Відкрите, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності з двома періодами Ацеклофенаку 100 мг таблетки та Картрекс (референтний) у дозі 100 мг здоровим добровольцям в умовах голодування.
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	Дослідження біоеквівалентності (генерики)
<b>7. Період проведення клінічного випробування</b>	З 22 листопада 2012 року по 14 грудня 2012 року
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Квебек, Канада
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	запланована: 30 (рандомізовано та отримали дозування) фактична: 25

<p><b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b></p>	<p>Ефективність: порівняти швидкість та ступінь всмоктування випробуваного ацеклофенаку з Картрексом, референтним ацеклофенаком, застосованого 1x100 мг таблетка в умовах голодування.</p> <p>Безпека: Контролювати безпеку суб'єктів</p>
<p><b>11. Дизайн клінічного випробування</b></p>	<p>Відкрите, одноцентрове, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності з двома схемами лікування з одноразовою пероральною дозою для порівняння швидкості та ступеню всмоктування випробуваного ацеклофенаку з Картрексом, референтним ацеклофенаком в умовах голодування. До цього дослідження було включено 30 здорових дорослих людей. До початку дослідження суб'єктів випадково призначали на лікування відповідно до схеми рандомізації, створеної PharmaNet. Суб'єкти перебували у дослідницькому центрі PharmaNet щонайменше за 10 годин до введення препарату і після забору крові через 12 годин після дози в кожен період. Фази лікування розділяли періодом вимивання 7 днів.</p>
<p><b>12. Основні критерії включення</b></p>	<p>Щоб мати право брати участь у дослідженні, суб'єкти мали відповідати таким критеріям включення:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Чоловік чи жінка, які не палять (не вживають тютюнових виробів протягом 3 місяців до скринінгу), віком від 18 років і старше, з ІМТ &gt;18,5 та &lt;30,0 кг/м<sup>2</sup>.</li> <li>2) Здоровий, відповідно до визначення:       <ol style="list-style-type: none"> <li>а) відсутність клінічно значущого захворювання та операції протягом 4 тижнів до прийому дози. Пацієнти, які мають блювоту протягом 24 годин до введення дози, будуть ретельно оцінюватися на предмет майбутньої хвороби. Передвведення для включення - на розсуд кваліфікованого дослідника.</li> <li>б) відсутність клінічно значущого анамнезу розладів неврологічних, ендокринних, серцево-судинних, легених, гематологічних, імунологічних, психіатричних, шлунково-кишкового тракту (включаючи виразкову хворобу, кровотечу з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту або перфорацію), ниркових, печінкових та метаболічних захворювань.</li> <li>в) відсутність клінічно значущих реакцій гіперчутливості в анамнезі (наприклад, астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка) у відповідь на ібупрофен, аспірин або інші нестероїдні протизапальні препарати.</li> <li>г) відсутність червоного вовчача або пов'язаних із ним захворювань сполучної тканини.</li> </ol> </li> <li>3) Жінки репродуктивного віку, які живуть статевим життям, мають бути готові використовувати один із наведених нижче прийнятних методів контрацепції протягом усього дослідження та протягом 30 днів після:       <ol style="list-style-type: none"> <li>а) внутрішньоматковий протизаплідний засіб, розміщений щонайменше за 4 тижні до введення досліджуваного препарату;</li> <li>б) презерватив або діафрагму та сперміцид, починаючи принаймні за 14 днів до введення досліджуваного препарату;</li> <li>в) гормональні контрацептиви, починаючи принаймні за 4 тижні до прийому досліджуваного препарату, і повинні погодитися на використання тих самих гормональних контрацептивів протягом періоду усього дослідження;</li> <li>г) стерильний партнер-чоловік (вазектомований принаймні протягом 6 місяців).</li> </ol> </li> <li>4) Здатний надати згоду.</li> </ol>

<b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b>	<b>Д:</b> Ацеклофенак 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, серія № TF0071/12 Спосіб застосування: перорально
<b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b>	<b>Р:</b> Картрекс (ацеклофенак) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, серія № E204 Спосіб застосування: перорально
<b>15. Супутня терапія</b>	Під час цього дослідження не було заплановано жодної попередньої або супутньої терапії. Було зафіксовано одночасне вживання ліків, включаючи назву генерика та тривалість лікування, за винятком гормональних контрацептивів. Детальніше див. у Розділі 14.3.1.3 звіту. Кваліфікований дослідник вирішив, що зареєстрована супутня лікарська терапія не впливала на результат цього дослідження, і що супутні ліки, прийняті під час дослідження, не мали жодного впливу на ФК профіль.
<b>16. Критерії оцінки ефективності</b>	Наступні параметри ФК були розраховані за допомогою стандартних некомпартментних методів для ацеклофенаку: - $AUC_{0-t}$ : площа під кривою концентрація-час від нуля до останньої ненульової концентрації; - $AUC_{0-inf}$ : площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності (екстраполяція); - $C_{max}$ : максимальна спостережувана концентрація; - Залишкова площа: розраховується як $100 * (1 - AUC_{0-t} / AUC_{0-inf})$ ; - $T_{max}$ : час спостереження $C_{max}$ ; - $T_{1/2el}$ : період напіввиведення; - $K_{el}$ : константа швидкості виведення
<b>17. Критерії оцінки безпеки</b>	Оцінки безпеки, проведені в ході дослідження, представлені нижче. Під час скринінгових процедур для всіх суб'єктів жіночої статі проводився тест сечі на вагітність, а при реєстрації кожного періоду-сироватковий тест на вагітність. Клінічні лабораторні тести (біохімія, гематологія та аналіз сечі) проводилися для кожного суб'єкта під час скринінгу та процедур виходу з дослідження. Виконані лабораторні дослідження включали наступне: Біохімія: Альбумін, лужна фосфатаза, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, сечовина, кальцій, хлорид, глюкоза, фосфор, калій, сироватковий креатинін, натрій, загальний білірубін, загальний білок. Гематологія: Повний аналіз крові з диференціалом, гемоглобіном, гематокритом Аналіз сечі: макроскопічне дослідження, рН, питома вага, білок, глюкоза, кетони, білірубін, прихована кров і клітини, нітрити, уробіліноген, лейкоцити, мікроскопічне дослідження (проводиться за відхиленнями від норми, якщо не зазначено інше). Під час скринінгу проводилися лише медичні огляди та запис основних показників стану організму (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, частота дихання та температура у ротовій порожнині) та ЕКГ. Протягом усього дослідження досліджували суб'єктів на наявність побічних реакцій. Під час вступу та виїзду суб'єктам ставили стандартні питання-маркери щодо появи будь-яких нових проблем зі здоров'ям.

	Були зафіксовані всі побічні реакції, включаючи ті, про які повідомлялося протягом 2 днів після останнього введення препарату.
<b>18. Статистичні методи</b>	<p>Побічні реакції були перелічені та кодовані за словником кодових термінів для побічних реакцій (COSTART). Небажані реакції на лікарський засіб, що виникли після початку лікування (TEAE) були підсумовані описово для всіх суб'єктів, які отримували дозування (вибірка для оцінки безпеки), від кількості та відсотку суб'єктів, які страждали на побічні реакції, та були підраховані за групами лікування, системою організму, терміном COSTART, зв'язком та ступенем тяжкості, але не піддавалися інфекційному аналізу. Кожен суб'єкт міг брати участь лише один раз у визначенні кожного коефіцієнту частоти захворюваності, незалежно від кількості випадків.</p> <p>Вибірка для оцінки безпеки включала всіх суб'єктів, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату; вибірка ФК включала всіх суб'єктів, які завершили дослідження та для яких профіль ФК можна було б адекватно охарактеризувати. Будь-які суб'єкти з концентраціями до прийому чергової дози були виключені з групи ФК, якщо були чіткі докази невідповідності протоколу. Крім того, суб'єкт був виключений із популяції для оцінки ФК, якщо концентрація до дози перевищувала 5% від значення <math>C_{max}</math> для суб'єкта. Первинний аналіз проводився з виключенням цих суб'єктів.</p> <p>Параметри ФК були узагальнені шляхом лікування. Концентрації у плазмі узагальнені в описовому аналізі за видами лікування та контрольними моментами часу. Індивідуальні та середні концентрації в плазмі, а також графіки рівнів у плазмі крові для всіх суб'єктів залежно від часу були графічно відображені для кожного лікування. Використовуючи процедури загальної лінійної моделі (GLM) у Системі статистичного аналізу® (SAS®), дисперсійний аналіз (ANOVA) проводили на логарифмічно-трансформованих <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math> та <math>C_{max}</math> та нетрансформованих <math>K_{el}</math> та <math>T_{1/2el}</math>. Непараметричний критерій (знаковий ранговий критерій Вілкоксона) був проведений для порівняння <math>T_{max}</math> між процедурами. Співвідношення середніх найменших квадратів та 90% геометричних довірчих інтервалів були розраховані для логарифмічно-трансформованих <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math> та <math>C_{max}</math> (докладніше див. Розділ 11.4.1). Також були розраховані коефіцієнти варіації відносно одне одного. Біоеквівалентність буде встановлена, якщо 90% геометричні довірчі інтервали відношення (A/B) середніх найменших квадратів для логарифмічно-трансформованих <math>AUC_{0-t}</math> та <math>C_{max}</math> знаходяться у допустимому діапазоні від 80,00% до 125,00%.</p> <p>Докладніше про терміни, включені до статистичного аналізу, див. Розділ 11.4.1.5.</p> <p>Статистичний аналіз даних безпеки не проводився. Ці дані були оцінені лише описово.</p>
<b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</b>	<p>Окремі дані наведені в Розділі 14.1.3. Описова статистика суб'єктів, включених до аналізу ФК, представлена в Таблиці 11.2-1 Розділу 11.2.</p>

<p><b>20. Результат и ефективності</b></p>	<p>Не було виявлено статистично значущої різниці між методами лікування з використанням дисперсійного аналізу для логарифмічно трансформованого AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub> та C<sub>max</sub>. Не було виявлено статистично значущої різниці між методами лікування з використанням дисперсійного аналізу для нетрансформованих T<sub>1/2el</sub> та K<sub>el</sub>. Не виявлено статистично значущої різниці між методами лікування T<sub>max</sub> за допомогою тесту Вілкоксона.</p> <p>Середня залишкова площа становила менше 20% для всіх процедур, що свідчить про те, що для ацеклофенаку достатньо відбору проб протягом 12 годин. Коефіцієнти варіації відносно одне одного для AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub> та C<sub>max</sub> становили відповідно 4,97%, 4,78% та 21,37% для ацеклофенаку.</p> <p>Відповідно до протоколу дослідження, гіпотеза біоеквівалентності складів приймається, якщо 90% геометричні довірчі інтервали відношення середньоквадратичних середніх значень досліджуваного до референтного продукту логарифмічно трансформованих AUC<sub>0-t</sub> та C<sub>max</sub> у межах діапазону прийнятних значень від 80,00% до 125,00% для ацеклофенаку. Це дослідження відповідало критеріям біоеквівалентності, оскільки всі 90% геометричні довірчі інтервали були в межах діапазону прийнятних значень.</p> <p>На основі цих результатів можна зробити висновок, що ацеклофенак (Д) є біоеквівалентним до референтного Картрексу (Р) після дози 100 мг в умовах голодування.</p>
<p><b>21. Результат и безпеки</b></p>	<p>Всього про 14 небажаних реакцій на лікарський засіб, що виникли після початку лікування повідомили 9 із 30 суб'єктів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату (популяція безпеки). Розподіл за групами лікування такий: 7 небажаних реакцій на лікарський засіб, що виникли після початку лікування, про які повідомили 17,9% (n = 5) з 28 суб'єктів, які отримували лікування Д, і 7 небажаних реакцій на лікарський засіб, що виникли після початку лікування, повідомлені 18,5% (n = 5) з 27 суб'єктів, які отримували лікування Р.</p> <p>Найчастіше повідомлялося про небажану реакцію на лікарський засіб, що виникла після початку лікування - головний біль, про який повідомляли 10,0% (n = 3) суб'єктів, які становили вибірку для оцінки безпеки.</p> <p>Тяжкість кожної побічної реакції оцінювали за такими категоріями: легкого, середнього або важкого ступеня. З 14 повідомлених небажаних реакцій на лікарський засіб, що виникли після початку лікування 10 оцінили як легкі, а 4 - як помірні.</p> <p>Кваліфікований дослідник або медичний співдослідник оцінили зв'язок кожної побічної реакції з досліджуваним препаратом, використовуючи такі категорії: не пов'язані між собою, віддалені, можливі та ймовірні. З 14 повідомлених небажаних реакцій на лікарський засіб, що виникли після початку лікування, зв'язок 3 оцінювався як можливий, 1 - як віддалений, а 10 - як не пов'язаний.</p>
<p><b>22. Висновок (заключення)</b></p>	<p>Завданням цього дослідження було порівняти швидкість та ступінь всмоктування ацеклофенаку у дозі 100 мг таблетки (досліджуваний препарат) порівняно з Картрексом (референтний препарат), введеним 1 x 100 мг таблетка натще. Тридцять (30) суб'єктів (18 жінок та 12 чоловіків) були рандомізовані та отримали дозування у цьому дослідженні; з них 25 суб'єктів успішно завершили усі періоди дослідження. Відповідно до протоколу дослідження, дані всіх суб'єктів, які завершили дослідження та для яких адекватно характеризували ФК профіль, використовувались для ФК та статистичного аналізу (N = 25). Дані вилучених суб'єктів,</p>

проаналізованих з міркувань безпеки, представлені в таблицях ФК, але виключені з описової статистики (Суб'єкти № 18,23,27 та 29).  
Усі 30 суб'єктів отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату і склали популяцію для оцінки безпеки.  
Періоду вимивання 7 днів було достатньо, щоб забезпечити повне виведення препарату перед введенням періоду 2 та уникнути будь-яких слідових ефектів. Середня залишкова площа становила менше 20% для всіх процедур, що вказує на те, що відбору проб ацеклофенаку протягом 12 годин було достатньо. Відповідно до протоколу дослідження, гіпотеза про біоеквівалентність препаратів приймається, якщо 90% геометричні довірчі інтервали відношення середньоквадратичних середніх значень досліджуваного до референтного продукту логарифмічно-перетворених AUC<sub>0-t</sub> та C<sub>max</sub> знаходяться у межах прийнятного діапазону від 80,00% до 125,00%. Це дослідження відповідало критеріям біоеквівалентності, оскільки всі 90% геометричні довірчі інтервали були в межах допустимого діапазону.  
Всього про 14 небажані реакції на лікарський засіб, що виникли після початку лікування повідомили 9 із 30 суб'єктів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату (популяція для оцінки безпеки). Під час цього дослідження не було зареєстровано жодних смертей або серйозних побічних реакцій. Суб'єкт № 23 зазнав значну небажану реакцію на лікарський засіб, що виникла після початку лікування - «ректальний розлад», а суб'єкти № 27 і 29 зазнали значних небажаних реакцій на лікарський засіб, що виникли після початку лікування, а саме «нудота» та «головний біль», а суб'єкт № 29 також відчув значну побічну реакцію - «запаморочення». Під час дослідження здоров'я цих суб'єктів не було під загрозою. Після завершення клінічної частини дослідження результати від суб'єктів, які пройшли процедури виходу з дослідження, включаючи клінічні лабораторні дослідження, підтвердили відсутність значних змін у стані здоров'я суб'єктів.  
Висновки: На основі цих результатів можна зробити висновок, що досліджуваний ацеклофенак (Д) є біоеквівалентним до референтного Картрексу (Р) після дози 100 мг натщесерце. Обидві рецептури добре переносилися, без серйозних побічних реакцій і не спостерігалось відповідних відмінностей у профілях безпеки між препаратами, особливо щодо кількості та характеру побічних реакцій.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

