

Додаток 1

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): | Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г |
| 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 | — |
| 6) 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)



(Handwritten signature)

(підпис)

Никифорчин І.В.

(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) | Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г |
| 2. Заявник | ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна |
| 3. Виробник | ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна |
| 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 | Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності препаратів Німедар, гранули для оральної суспензії, 100 мг, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна та Німесил [®] , гранули для оральної суспензії, 100 мг виробництва «Лабораторіос Менаріні С.А.», Іспанія, «Файн Фудс енд Фармасьютікалз Н.Т.М. С.П.А.», Італія, за участю здорових добровольців. Код дослідження: FFD_NEMID_DAR/Bio-15 |
| 6. Фаза клінічного випробування | Дослідження біоеквівалентності |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З 23.11.2015 р. по 09.12.2015 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Україна |

| | |
|---|---|
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: рандомізувати — 24; фактична: скриновано — 31, рандомізовано — 24, завершили участь — 23. |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Мета — оцінка біоеквівалентності препаратів Німедар, гранули для оральної суспензії, 100 мг, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна та Німесил [®] , гранули для оральної суспензії, 100 мг виробництва «Лабораторіос Менаріні С.А.», Іспанія, «Файн Фудс енд Фармасьютікалз Н.Т.М. С.П.А.», шляхом порівняльного вивчення їхньої біодоступності при прийомі здоровими добровольцями разової дози препарату після стандартного сніданку. Вторинні цілі — оцінка безпеки (переносимості) досліджуваних лікарських засобів. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Порівняльне, рандомізоване, перехресне з двома періодами та двома послідовностями дослідження з вивчення біоеквівалентності при одноразовому прийомі здоровими добровольцями разової дози кожного з порівнюваних препаратів, з «засліпленням» аналітичного етапу дослідження та розкриттям схеми рандомізації перед статистичною обробкою результатів. |
| 12. Основні критерії включення | Здорові добровольці обох статей віком від 18 до 55 років (включно) з індексом маси тіла $\geq 18,5$ кг/м ² і ≤ 30 кг/м ² , які не палять, та які підписали форму інформованої згоди на участь у дослідженні. |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Тестовий лікарський засіб (Т): Німедар (Німесулід), гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г, у саше-пакетах. Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна). МНН: німесулід. Спосіб застосування в рамках дослідження: перорально одноразово після стандартного сніданку. |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Референтний лікарський засіб (R): Німесил [®] , гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г, у саше-пакетах. Виробник: «Лабораторіос Менаріні С.А.», Іспанія, «Файн Фудс енд Фармасьютікалз Н.Т.М. С.П.А.», Італія. МНН: німесулід. Спосіб застосування в рамках дослідження: перорально одноразово після стандартного сніданку. |
| 15. Супутня терапія | Протоколом передбачено обмеження щодо супутньої терапії до початку застосування досліджуваних лікарських засобів та впродовж дослідження. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Щоб оцінити біоеквівалентність, визначали 90% довірчі інтервали для співвідношень середніх геометричних значень аналізованих фармакокінетичних параметрів (AUC_{0-t} та C_{max}) німесулідну для тестового і референтного лікарських засобів. |

| | <p>Лікарські засоби вважалися біоеквівалентними, якщо 90% довірчі інтервали для співвідношень середніх геометричних значень логарифмічно перетворених AUC_{0-t} та C_{max} для німесулідів знаходилися в межах 80,00–125,00%.</p> <p>Скорочення: AUC_{0-t} — площа під кривою «концентрація/час» з моменту застосування лікарського засобу до останньої точки, що визначається (t); C_{max} — максимальна концентрація аналіту.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|-------------|--------|---|---|------------------------------|--------------------|--------------------|--------|--|--|--|--|--|--|-----------|----|-------|--------|---------|-----|-------------|----|--------|--------|---------|-----|
| 17. Критерії оцінки безпеки | Оцінку безпеки для кожного добровольця було проведено на основі аналізу основних фізіологічних (вітальних) показників, результатів лабораторних обстежень та електрокардіографії, а також аналізу побічних явищ. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 18. Статистичні методи | <p>Виконано дисперсійний аналіз (ANOVA) з рівнем значущості 5% для логарифмічно перетворених показників C_{max} та AUC_{0-t} німесулідів для тестового і референтного лікарських засобів, а також розрахунок співвідношень T/R з 90% довірчими інтервалами. Для всіх фармакокінетичних параметрів також використано методи описової статистики.</p> <p>Скорочення: див. пункт 16.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Всі включені добровольці були чоловічої або жіночої статі, європеїдної раси і віком від 18 до 55 років (в середньому $35,00 \pm 8,29$ років). Індекс маси тіла (ІМТ) становив від 18,84 до 29,66 kg/m^2 (у середньому $23,52 \pm 3,49$ kg/m^2). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20. Результати ефективності | <p>Фармакокінетичний та статистичний аналіз проведено на основі даних 23 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).</p> <p>Узагальнені результати оцінки біоеквівалентності тестового лікарського засобу референтному представлені в таблиці нижче.</p> <table border="1" data-bbox="544 1413 1422 1850"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр ФК</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">Співвідношення геометричних середніх найменших квадратів (T/R) для фармакокінетичних показників (%)</th> <th colspan="2">Межі 90% довірчого інтервалу</th> <th rowspan="2">Біоеквівалентність</th> </tr> <tr> <th>Нижня</th> <th>Верхня</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">Точкова оцінка (%) та довірчі інтервали (розрахунки за допомогою Phoenix® WinNonlin® & SAS)</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>23</td> <td>99,61</td> <td>91,58%</td> <td>108,35%</td> <td>ТАК</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t}</td> <td>23</td> <td>102,13</td> <td>98,12%</td> <td>106,31%</td> <td>ТАК</td> </tr> </tbody> </table> <p>Отримані дані свідчать про біоеквівалентність тестового лікарського засобу референтному.</p> <p>Скорочення: T — тестовий лікарський засіб; R — референтний лікарський засіб; ФК — фармакокінетика. Інші скорочення — див. пункт 16.</p> | Параметр ФК | N | Співвідношення геометричних середніх найменших квадратів (T/R) для фармакокінетичних показників (%) | Межі 90% довірчого інтервалу | | Біоеквівалентність | Нижня | Верхня | Точкова оцінка (%) та довірчі інтервали (розрахунки за допомогою Phoenix® WinNonlin® & SAS) | | | | | | C_{max} | 23 | 99,61 | 91,58% | 108,35% | ТАК | AUC_{0-t} | 23 | 102,13 | 98,12% | 106,31% | ТАК |
| Параметр ФК | N | | | | Співвідношення геометричних середніх найменших квадратів (T/R) для фармакокінетичних показників (%) | Межі 90% довірчого інтервалу | | Біоеквівалентність | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Нижня | Верхня | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Точкова оцінка (%) та довірчі інтервали (розрахунки за допомогою Phoenix® WinNonlin® & SAS) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C_{max} | 23 | 99,61 | 91,58% | 108,35% | ТАК | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC_{0-t} | 23 | 102,13 | 98,12% | 106,31% | ТАК | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|------------------------------|---|
| 21. Результати безпеки | Протягом дослідження у 2 добровольців було зареєстровано 2 побічні явища після прийому референтного ЛЗ Німесил [®] , одне з яких було легкого ступеня, друге – середнього ступеню важкості. Два побічні явища мали «можливий» зв'язок із прийомом досліджуваного лікарського засобу. В одному випадку (запаморочення, пітливість, нудота, двократне блювання з червоними прожилками у 1 пацієнта) знадобилося медикаментозне лікування та передчасне виключення з дослідження. Наслідками обох побічних явищ було видужання без залишкових явищ. Не було жодного випадку важкого або серйозного побічного явища. |
| 22. Висновок (заключення) | Результати підтверджують, що 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} німесуліда для тестового і референтного лікарських засобів знаходяться в межах інтервалу прийнятності біоеквівалентності, що свідчить про доведеність біоеквівалентності розробленого лікарського засобу Німедар (Німесулід), гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г, у саше-пакетах (виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») до референтного лікарського засобу Німесил [®] , гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г, у саше-пакетах (виробник: «Лабораторіос Менаріні С.А.», Іспанія, «Файн Фудс енд Фармасьютікалз Н.Т.М. С.П.А.», Італія.). Також підтверджено порівнянну переносимість досліджуваних лікарських засобів. |

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(Handwritten signature)

(підпис)

Никифорчин І.В.

(П. І. Б.)