

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):	Диклофенак N, гель 50 мг/г
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input type="checkbox"/> , <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати 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 протягом дії реєстраційного посвідчення" (наказ МОЗУ №460 від 23.07.2015р. зі змінами) для генеричних лікарських засобів власні доклінічні дослідження не проводяться.
2. Фармакологія:	Власні доклінічні дослідження не проводились
1) первинна фармакодинаміка	-----
2) вторинна фармакодинаміка	-----
3) фармакологія безпеки	-----
4) фармакодинамічні взаємодії	-----
3. Фармакокінетика	Власні доклінічні дослідження не проводились

1) аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	
2) всмоктування	
3) розподіл	
4) метаболізм	
5) виведення	
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	
7) інші фармакокінетичні дослідження	
4. Токсикологія:	Власні доклінічні дослідження не проводились
1) токсичність у разі одноразового введення	
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	
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	
б) 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	/Власні доклінічні дослідження не проводились. Доклінічні дані представлені у вигляді оглядів літературних публікацій про доклінічні дослідження референтного препарату.

Від імені заявника (власник
реєстраційного посвідчення)

**ПАТ «Хімфармзавод
«Червона зірка»**



(Handwritten signature)

(підпис)

**Директор Публічного акціонерного
товариства «Хімфармзавод «Червона зірка»**

Тругасєв 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)	Диклофенак N, гель 50 мг/г
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, кодований номер клінічного випробування	<i>У даному клінічному випробуванні генеричний лікарський засіб Диклофенак N, гель 50 мг/г вказаний під робочою назвою Гель диклофенаку натрію, гель 5%.</i> Повна назва клінічного випробування: “Порівняльна оцінка ефективності та переносимості препарату Гель диклофенаку натрію, гель 5% виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна і препарату Диклак® Гель, гель 5% виробництва компанії «Салотас Фарма ГмбХ», Німеччина у пацієнтів з деформуючим остеоартрозом колінного суглоба” Кодований номер: CHZ-DCF/GEL 5%
6. Фаза клінічного випробування	Клінічне випробування генеричного ЛЗ
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічний період: жовтень 2021 р. - травень 2022 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість учасників дослідження - 80 пацієнтів, включено у дослідження - 80, повністю завершили дослідження - 78 (38 пацієнтів основної групи і 40 пацієнтів контрольної групи). Два пацієнти основної групи не з'явилися на Визит 4 без

	пояснення причини. Таким чином, в аналіз ефективності були включені дані 78 пацієнтів, в аналіз переносимості - 80 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою даного дослідження є доведення терапевтичної еквівалентності за оцінками ефективності препарату Гель диклофенаку натрію, гель 5% виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна і препарату Диклак® Гель, гель 5% виробництва компанії «Салютас Фарма ГмбХ», Німеччина у пацієнтів з деформуючим остеоартрозом колінного суглоба Вторинні цілі: оцінити переносимість і виявити можливі побічні реакції при застосуванні досліджуваних препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, контрольоване, рандомізоване
12. Основні критерії включення	У дослідженні брали участь пацієнти, які відповідали таким критеріям включення: - чоловіки і жінки у віці від 30 до 75 років; -діагноз: остеоартроз колінного суглоба, II-III клініко-рентгенологічна стадія за Kellgren - Lawrence; -наявність помірного або вираженого больового синдрому в ураженому суглобі (5-8 см за ВАШ); -для жінок репродуктивного віку - негативний тест на вагітність до моменту включення в дослідження, а також застосування надійних засобів контрацепції в період дослідження; -інформована письмова згода пацієнта на участь в дослідженні
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<i>Досліджуваний лікарський засіб:</i> Гель диклофенаку натрію (виробник ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна) <i>Спосіб застосування:</i> Напшкірно. Препарат наносили на уражений суглоб 3 рази на добу, злегка втираючи у шкіру, із розрахунку 4 см гелю на ділянку. <i>Сила дії:</i> гель 5%; 4 см гелю містить 2 г препарату або 100 мг диклофенаку.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<i>Препарат порівняння:</i> Диклак® Гель (виробник «Салютас Фарма ГмбХ», Німеччина) <i>Спосіб застосування:</i> Напшкірно. Препарат наносили на уражений суглоб 3 рази на добу, злегка втираючи у шкіру, із розрахунку 4 см гелю на ділянку. <i>Сила дії:</i> гель 5%; 4 см гелю містить 2 г препарату або 100 мг диклофенаку.
15. Супутня терапія	В ході проведення даного клінічного дослідження супутня медикаментозна терапія не застосовувалась.
16. Критерії оцінки ефективності	Препарат ефективний, якщо відбувається зменшення індексу WOMAC після закінчення курсу лікування на 25% і більше по відношенню до початкового значення
17. Критерії оцінки безпеки	В даному дослідженні переносимість оцінювали на підставі реєстрації побічних реакцій/побічних явищ, скарг пацієнтів, результатів лабораторно-інструментального обстеження (вітальні дані, які включають вимір ЧСС, АТ, пальпація і перкусія живота, огляд шкіри і слизових; даних загального та біохімічного аналізів крові, а також аналіз сечі), та результатів фізикального огляду пацієнтів.

18. Статистичні методи	<p>Висновок про терапевтичну еквівалентність двох препаратів робили за допомогою підходу, заснованого на довірчих інтервалах.</p> <p>Розраховані показники описової статистики основної та контрольної групи (для кількісних показників - n, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімальне і максимальне значення; для якісних показників - частота і частка в%). Для кожного показника в кожній групі обчислювали його відносну зміну на наступних візитах в порівнянні з вихідним станом. Для аналізу динаміки в кожній групі виконували двохфакторний дисперсійний аналіз за змішаної моделлю: залежна змінна — параметр, фактор «час» — фіксований (рівні Т візит 1, Т візит 3 і Т візит 4), фактор «пацієнти» — випадковий. Для оцінки величини та значущості відмінностей між візитами, виконували контрастний аналіз з використанням простих контрастів рівнів фактору «час» (рівень Т візит 1 — референтний).</p> <p>Для оцінки терапевтичної еквівалентності обчислені межі 95% довірчого інтервалу для різниці часток позитивних результатів в основній і контрольній групах порівнюються з межами зони еквівалентності (16%; + 16%). Якщо нижня межа довірчого інтервалу буде більше нижньої межі еквівалентності і верхня межа довірчого інтервалу буде менше верхньої межі зони еквівалентності, то досліджуваний препарат буде вважатися еквівалентним препарату порівняння за показником ефективності.</p>									
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>У дослідження були включені 80 пацієнтів обох статей (чоловіки та жінки), у віці від 30 до 75 років. Середній вік пацієнтів основної групи склав 55,5 років, в контрольній групі - 53,5 років (від 34 до 75 років).</p>									
20. Результати ефективності	<p>Оцінка терапевтичної ефективності досліджуваного препарату по відношенню до референтного</p> <p>Після проведеного курсу лікування було розраховано частку хворих, у яких відбулося зменшення індексу WOMAC на 25% і більше по відношенню до початкового значення. Дані наведені в таблиці:</p> <table border="1" data-bbox="512 1691 1449 1892"> <thead> <tr> <th data-bbox="512 1691 893 1803">Зменшення індексу WOMAC</th> <th data-bbox="893 1691 1220 1803">Основна група, $n = 38$</th> <th data-bbox="1220 1691 1449 1803">Контрольна група, $n = 40$</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="512 1803 893 1848">на 25 % та більше</td> <td data-bbox="893 1803 1220 1848">33 (86,8%)</td> <td data-bbox="1220 1803 1449 1848">36 (90,0%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 1848 893 1892">менше, ніж на 25 %</td> <td data-bbox="893 1848 1220 1892">5 (13,2%)</td> <td data-bbox="1220 1848 1449 1892">4 (10,0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Таким чином, частка хворих, що відповідала критерію «препарат ефективний» склала в основній групі – 33 (86,8%), в контрольній групі - 36 (90,0%).</p>	Зменшення індексу WOMAC	Основна група, $n = 38$	Контрольна група, $n = 40$	на 25 % та більше	33 (86,8%)	36 (90,0%)	менше, ніж на 25 %	5 (13,2%)	4 (10,0%)
Зменшення індексу WOMAC	Основна група, $n = 38$	Контрольна група, $n = 40$								
на 25 % та більше	33 (86,8%)	36 (90,0%)								
менше, ніж на 25 %	5 (13,2%)	4 (10,0%)								

	<p>Виходячи з вищенаведених результатів, можна зробити висновок, що групи статистично значимо не відрізнялися за ефективністю лікування.</p> <p>Оцінка терапевтичної еквівалентності досліджуваного препарату по відношенню до референтного.</p> <p>Так як головна змінна ефективності дихотомічна, то була обчислена різниця часток позитивних результатів в групах:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Частка позитивних результатів для основної групи - 86,8 % - Частка позитивних результатів для контрольної групи - 90 %, - Різниця часток - 3,2 %. <p>Оцінені межі 95% ДІ для цієї різниці:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Нижня межа 95% ДІ : -9,349 - Верхня межа 95% ДІ : 11,507. <p>Оскільки межі зони еквівалентності складають $\pm 16\%$, то зроблений висновок що нижня межа довірчого інтервалу більше нижньої межі зони еквівалентності і верхня межа довірчого інтервалу менше верхньої межі зони еквівалентності, отже досліджуваний препарат Гель диклофенаку натрію терапевтично еквівалентний препарату порівняння Диклак® Гель по головній змінній загальної ефективності.</p>
21. Результати безпеки	<p>Заключення про переносимість</p> <p>В ході проведення дослідження було зафіксовано два випадки розвитку побічних реакцій в основній групі та один випадок в групі контролю. У всіх випадках виникало почервоніння шкіри та відчуття свербіжжю та печіння на місці нанесення препарату, вони виникали на 7-9 добу застосування препаратів та проходили на протязі 1-2 діб без жодних наслідків. Всі випадки ПР були розцінені як очікувані, несерйозні, низького ступеня тяжкості. В усіх випадках ПР явища минули без наслідків та необхідності застосування додаткових заходів. В жодному разі хворий не припинив участь в дослідженні через небажане явище.</p> <p>У випадках появи ПР переносимість була розцінена як незадовільна. У решти пацієнтів досліджувані препарати добре переносилися хворими, не викликали побічних реакцій у більшості пацієнтів, негативних змін даних об'єктивного огляду і лабораторних показників. Переносимість досліджуваних препаратів була розцінена як хороша у 95,0% пацієнтів основної групи та у 97,5% пацієнтів контрольної групи.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>На підставі даних проведеного дослідження було підтверджено, що препарат Диклофенак N, гель 50 мг/г (робоча назва препарату - Гель диклофенаку натрію) виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна є терапевтично еквівалентним за показником ефективності препарату Диклак® Гель, гель 5% виробництва компанії «Салотас Фарма ГмбХ», Німеччина у пацієнтів з деформуючим остеоартрозом колінного суглоба.</p>

	<p>Досліджуваний препарат Диклофенак N, гель 50 мг/г (робоча назва препарату - Гель диклофенаку натрію) був ефективний у 86,8% пацієнтів. препарат порівняння Диклак® Гель - у 90,0% пацієнтів, тобто препарати статистично значимо не відрізнялися за ефективністю лікування.</p> <p>Досліджуваний препарат Диклофенак N, гель 50 мг/г (робоча назва препарату - Гель диклофенаку натрію) виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна статистично значуще не відрізнявся від препарату порівняння Диклак® Гель, гель 5% виробництва компанії «Салютас Фарма ГмбХ», Німеччина за показником загальної переносимості.</p>
--	---

Від імені заявника (власник
реєстраційного посвідчення)

**ПАТ «Хімфармзавод
«Червона зірка»**



(підпис)

**Директор Публічного акціонерного товариства
«Хімфармзавод «Червона зірка»**
Трутаєв І.В.

(П. І. Б.)