

Додаток 29

до Порядку проведення експертної оцінки реєстраційних матеріалів для лікарських засобів, поданих для державної реєстрації (перереєстрації), а також для експертної оцінки матеріалів щодо внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом строку дії реєстраційного посвідчення (п. 4 розділу IV)

ЗВІТ ПРО ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

| | |
|---|--|
| 1. Назва лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, якщо такий є): | БлокМАКС Форте для дітей |
| 1) тип лікарського засобу, за яким було здійснено або передбачається реєстрація | Генеричний |
| 2) проведені дослідження | Ні. У відповідності з вимогами до застосування генеричних препаратів, викладених у «Наказі Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426», для генеричних препаратів жодних результатів власних токсикологічних чи фармакологічних досліджень чи клінічних досліджень не потрібно, тому вони не наводяться. Решта розділів Додатку 29 не застосовуються до цього генеричного препарату. |
| 2. Фармакологія: | |
| 1) первинна фармакодинаміка | не застосовується |
| 2) вторинна фармакодинаміка | не застосовується |
| 3) фармакологія безпеки | не застосовується |
| 4) фармакодинамічні взаємодії | не застосовується |
| 3. Фармакокінетика: | |
| 1) аналітичні методи та звіти про їх валідацію | не застосовується |
| 2) абсорбція | не застосовується |
| 3) розподіл | не застосовується |
| 4) метаболізм | не застосовується |
| 5) елімінація | не застосовується |
| 6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні) | не застосовується |
| 7) інші фармакокінетичні дослідження | не застосовується |
| 4. Токсикологія: | |
| 1) однокласова токсичність | не застосовується |
| 2) токсичність при повторних дозах | не застосовується |

| | |
|---|-------------------|
| 3) генотоксичність: in vitro | не застосовується |
| in vivo (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики) | не застосовується |
| 4) канцерогенність: | не застосовується |
| тривалі дослідження | не застосовується |
| короткотермінові дослідження або дослідження середньої тривалості | не застосовується |
| додаткові дослідження | не застосовується |
| 5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства: | не застосовується |
| вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток | не застосовується |
| ембріотоксичність | не застосовується |
| пренатальна та постнатальна токсичність | не застосовується |
| дослідження, в рамках яких лікарський засіб вводять потомству (не дозрілим тваринам) та/або оцінюють на довготривалі наслідки | не застосовується |
| б) місцева переносимість | не застосовується |
| 7) додаткові дослідження токсичності: | не застосовується |
| антигенність (утворення антитіл) | не застосовується |
| імунотоксичність | не застосовується |
| дослідження механізму дії | не застосовується |
| залежність від лікарського засобу | не застосовується |
| метаболічна токсичність | не застосовується |
| токсичність домішок | не застосовується |
| інше | не застосовується |
| 5. Висновки доклінічного дослідження | не застосовується |

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Хваста М.В.

представник заявника

(ім'я, по батькові, прізвище)

Додаток 30

до Порядку проведення експертної оцінки реєстраційних матеріалів для лікарських засобів, поданих для державної реєстрації (перереєстрації), а також для експертної оцінки матеріалів щодо внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом строку дії реєстраційного посвідчення (п. 4 розділу IV)

ЗВІТ ПРО КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

| | |
|---|---|
| 1. Назва лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, якщо такий є): | БлокМАКС Форте для дітей |
| 2. Заявник | АЛКАЛОЇД АД Скоп'є / ALKALOID AD Skopje Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія / Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, Republic of North Macedonia |
| 3. Виробник | ALKALOID AD SKOPJE, Blvd. Aleksandar Makedonski 12, 1000 Skopje, Republic of North Macedonia |
| 4. Проведені дослідження: Так так ні, якщо "ні", обґрунтуйте | |
| 1) тип лікарського засобу, за яким було здійснено або передбачається реєстрація | Генеричний |
| 5. Повна назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження | Рандомізоване, однодозове, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності Ібупрофену 200 мг/5 мл суспензії у здорових добровольців за умов "натщесерце" Спонсор проекту №: b4-18-UBIs |
| 6. Фаза клінічного дослідження | Клінічна фаза I (Біоеквівалентність [BE]) |
| 7. Часові рамки клінічного дослідження | з <u>02-ЖОВ-2018</u> до <u>17-ЖОВ-2018</u> |
| 8. Країни, де проводилося | Республіка Північна Македонія |

| | |
|--|---|
| клінічне дослідження | |
| 9. Кількість досліджуваних осіб | заплановано: 28 суб'єктів фактично: 28 суб'єктів |
| 10. Мета клінічного дослідження та вторинні цілі | Метою цього дослідження було порівняння швидкості та ступеня абсорбції ібупрофену 200 мг/5 мл пероральної суспензії (Тест) з Нурофеном Junior, сироп проти лихоманки та болю, 40 мг/мл пероральної суспензії з апельсиновим смаком (Еталон), що вводиться у формі 1 x 5 мл [200 мг] пероральної суспензії натщесерце. |
| 11. Дизайн клінічного дослідження | Рандомізоване, однодозове, відкрите, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності. |
| 12. Основні критерії включення | Щоб мати можливість брати участь у дослідженні, суб'єкти повинні були відповідати всім наступним критеріям: 1) Здорові дорослі чоловіки у віці від ≥ 18 до ≤ 55 років, кавказької раси 2) Індекс маси тіла (вага/зріст ²) в межах від 18,5 до 30,0 кг/м ² . 3) особи, які не курять, або колишні курці, при цьому колишній курець визначається як особа, яка не вживала нікотин/тютюновмісні продукти протягом останніх шести місяців до скринінгу. 4) Здатність спілкуватися та співпрацювати з дослідником та його колегами. 5) Здатність підписати інформовану згоду |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб введення, ефективність | Ібупрофен 200 мг/5 мл, пероральна суспензія Компанія, відповідальна за виробництво: Алкалоїд АД Скоп'є, Республіка Північна Македонія шлях введення: перорально |
| 14. Порівняння лікарського засобу, дози, спосіб введення, ефективність | Нурофен Junior, сироп при лихоманці та болю, 40 мг/мл, пероральна суспензія з апельсиновим смаком Компанія, відповідальна за виробництво: Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Limited, Великобританія шлях введення: перорально |
| 15. Супутня терапія | Під час дослідження не була дозволена жодна супутня медикаментозна терапія. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Критерії оцінки біоеквівалентності Довірчі інтервали 90% для відношення геометричних середніх (A/B) на основі середніх значень найменших квадратів з ANOVA ln-перетворених AUC _{0-t} та C _{max} повинні бути в межах від 80,00 % до 125,00 %. Критерії оцінки Фармакокінетика <ul style="list-style-type: none"> AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, Залишкова площа, T_{max}, T_{1/2 el}, та Kel. Безпека <ul style="list-style-type: none"> Небажані явища (НЯ) та стандартні лабораторні дослідження. Статистичні методи Фармакокінетика <ul style="list-style-type: none"> Параметри ANOVA при AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, T_{1/2 el} та Kel; геометричні довірчі інтервали (C.I.) для AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}; та непараметричний тест (Wilcoxon) для T_{max}; |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Фактори у моделі ANOVA: Послідовність, Тема в межах Послідовності, Період та • Лікування • Ln-трансформовані параметри: AUC0-t, AUC0-inf, Cmax. |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Небажані явища (НЯ) та стандартні лабораторні оцінки |
| 18. Статистичні методи | <p>Фармакокінетика</p> <ul style="list-style-type: none"> • Параметричний аналіз ANOVA для AUC0-t, AUC0-inf, Cmax, T_{1/2} el та Kel; геометричні довірчі інтервали (ДІ) для AUC0-t, AUC0-inf та Cmax; і непараметричний тест (Вількоксона) для Tmax; • Фактори моделі ANOVA: послідовність, суб'єкт у послідовності, період та лікування; • Ln-трансформовані параметри: AUC0-t, AUC0-inf і Cmax. <p>Критерії біоеквівалентності для ібупрофену:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90% геометричний ДІ співвідношення (A/B) середньоквадратичних середніх значень (LSM) з ANOVA ln-трансформованих AUC0-t і Cmax повинен бути в межах від 80,00% до 125,00%. |
| 19. Демографічні показники популяції, що досліджується (стать, вік, раса тощо) | Здорові дорослі чоловіки у віці від ≥ 18 до ≤ 55 років, кавказької раси Індекс маси тіла (вага/зріст ²) в межах від 18,5 до 30,0 кг/м ² . |
| 20. Результати ефективності | <p>Не було виявлено статистично значущої різниці між лікуваннями за допомогою ANOVA для ln-трансформованого AUC0-t, AUC0-inf та Cmax або для нетрансформованих T_{1/2}el та Kel.</p> <p>Не було виявлено статистично значущої різниці між лікуванням застосовуючи Tmax.</p> <p>Тест Вількоксона для обох порівнянь.</p> <p>Середня залишкова площа становила менше 20 % для всіх лікувань, що вказує на те, що для ібупрофену було достатньо відбору проб протягом 14 годин. Внутрішньо-досліджені CV для AUC0-t, AUC0-inf та Cmax становили відповідно 9,88 %, 9,94 % та 17,59 % для ібупрофену.</p> <p>Відповідно до протоколу дослідження, гіпотеза БЕ рецептур приймається, якщо 90 % геометричний С.І. відношення LSM тесту до еталонного продукту ln-трансформованого AUC0-t та Cmax знаходяться в межах допустимого діапазону від 80,00 % до 125,00 % для ібупрофену.</p> <p>Це дослідження відповідало критеріям БЕ, оскільки всі 90 % геометричні С.І. були в межах допустимого діапазону</p> |



Results

Pharmacokinetics

Table I: Descriptive Statistics Summary of Ibuprofen Pharmacokinetic Parameters

| Parameter (Unit) | Test (A) | | | | Reference (B) | | | |
|--------------------------------|----------|----------|----------|---------|---------------|----------|----------|---------|
| | N | Mean | SD | CV% | N | Mean | SD | CV% |
| AUC _{0-t} (h*ng/mL) | 28 | 54603.23 | 14260.42 | 26.12 | 28 | 55718.15 | 11613.86 | 20.84 |
| AUC _{0-inf} (h*ng/mL) | 28 | 55753.98 | 14785.26 | 26.52 | 28 | 56814.47 | 12158.77 | 21.40 |
| Residual Area (%) | 28 | 1.98 | 0.84 | 42.23 | 28 | 1.84 | 0.78 | 42.34 |
| C _{max} (ng/mL) | 28 | 15524.18 | 3524.26 | 22.70 | 28 | 15873.24 | 3683.33 | 23.20 |
| T _{1/2-el} (h) | 28 | 2.34 | 0.37 | 15.95 | 28 | 2.35 | 0.32 | 13.73 |
| K _{el} (/h) | 28 | 0.3032 | 0.0502 | 16.5449 | 28 | 0.3008 | 0.0409 | 13.6077 |
| Correlation | 28 | -0.9963 | 0.0029 | -0.2874 | 28 | -0.9981 | 0.0018 | -0.1834 |
| K _{el-lower} (h) | 28 | 7.429 | 1.034 | 13.917 | 28 | 7.571 | 0.836 | 11.038 |
| K _{el-upper} (h) | 28 | 13.357 | 1.224 | 9.161 | 28 | 13.571 | 0.836 | 6.158 |
| Parameter (Unit) | N | Median | Min | Max | N | Median | Min | Max |
| T _{max} (h) | 28 | 0.917 | 0.500 | 4.000 | 28 | 0.833 | 0.333 | 4.000 |

N: Number of observations; SD: Standard Deviation; CV: Coefficient of variation; Min: Minimum; Max: Maximum.

Test (A) = Alkaloid AD Skopje, Republic of Macedonia, Ibuprofen 200 mg/5 mL oral suspension.

Reference (B) = Reckitt Benckiser Healthcare, UK, Nurofen Junior fever and pain syrup, orange 40 mg/mL oral suspension.

Pharmacokinetics

Table II: Ratios (A/B), 90% Geometric Confidence Intervals, Intra-Subjects CV (%), Inter-Subjects CV (%) and p-values for Ibuprofen

| Parameter (Unit) | Treatment Comparisons | Geometric LSM | | Ratio ¹ (%) | 90% Geometric CI ² | | Intra-Subject CV (%) | Inter Subject CV (%) | p-values | | |
|--------------------------------|---------------------------|---------------|-------------|------------------------|-------------------------------|-----------|----------------------|----------------------|----------|--------|-----------|
| | | Treatment A | Treatment B | | Lower (%) | Upper (%) | | | Sequence | Period | Treatment |
| AUC _{0-t} (h*ng/mL) | Treatment A - Treatment B | 52776.46 | 54568.38 | 96.72 | 92.47 | 101.16 | 9.88 | 22.64 | 0.8710 | 0.2298 | 0.2163 |
| AUC _{0-inf} (h*ng/mL) | Treatment A - Treatment B | 53842.94 | 55591.40 | 96.85 | 92.58 | 101.33 | 9.94 | 23.01 | 0.8724 | 0.2182 | 0.2386 |
| C _{max} (ng/mL) | Treatment A - Treatment B | 15084.86 | 15455.80 | 97.60 | 90.13 | 105.69 | 17.59 | 18.13 | 0.8251 | 0.5306 | 0.6070 |

¹ Calculated using least-squares means according to the formula: e^{Δln_{means}} X 100.

² 90% Geometric confidence interval using ln-transformed data

LSM= Least squares mean.

Test (A) = Alkaloid AD Skopje, Republic of Macedonia, Ibuprofen 200 mg/5 mL oral suspension.

Reference (B) = Reckitt Benckiser Healthcare, UK, Nurofen Junior fever and pain syrup, orange 40 mg/mL oral suspension.

Probability (p) values are derived from Type III sums of squares

p-value for the Sequence effect is tested using the Subject(Sequence) effect as the error term

21. Результати дослідження безпеки

Під час цього дослідження не зафіксовано випадків смерті, серйозних чи значущих НЯ
Обидва препарати добре переносилися, не мали значних побічних ефектів, при цьому жодних значущих відмінностей у профілях безпеки між препаратами не спостерігали, особливо щодо кількості та профілю НЯ

22. Висновок (думка)

Виходячи з представлених результатів, 90% довірчі інтервали співвідношення "тест/еталон" для AUC і C_{max} знаходяться в межах діапазону прийняття від 80,00% до 125,00% для ібупрофену.
Виходячи з цих результатів, можна зробити висновок, що досліджуваний Ібупрофен 200 мг/5 мл, пероральна суспензія (лікування А), є біоеквівалентним еталонному Нурофен Junior, сиропу проти лихоманки та болю, 40 мг/мл, пероральна суспензія з апельсиновим

| |
|--|
| смаком (Лікування В), після застосування дози 1 x 5 мл [200 мг] натщесерце. |
|--|

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

Хваста М.В.

представник заявника

(ім'я, по батькові, прізвище)

Annex 29
to the Procedure for expert evaluation of
registration materials for medicinal products
filed for state registration (re-registration) as
well as for expert evaluation of materials on
amending registration materials during
registration certificate validity term
(Clause 4, Section IV)

PRECLINICAL STUDY REPORT

| | |
|---|--|
| 1. Name of the medicinal product (registration certificate number, if any): | БлокМАКС Форте для дітей/ BlokMAX Forte for kids |
| 1) medicinal product type by which the registration was made or is anticipated | Generic |
| 2) studies conducted | No. According to the requirements for generic applications laid out in the "Ministry Of Health Of Ukraine Order 26.08.2005 № 426", for generic products, no results of own toxicological or pharmacological studies or clinical trials are required, hence none are provided. The remainder sections of Annex 29 are not applicable for this generic product. |
| 2. Pharmacology: | |
| 1) primary pharmacodynamics | n/a |
| 2) secondary pharmacodynamics | n/a |
| 3) safety pharmacology | n/a |
| 4) pharmacodynamic interactions | n/a |
| 3. Pharmacokinetics: | |
| 1) analytical methods and reports on their validation | n/a |

| | |
|--|-----|
| 1) analytical methods and reports on their validation | n/a |
| 2) absorption | n/a |
| 3) distribution | n/a |
| 4) metabolism | n/a |
| 5) elimination | n/a |
| 6) pharmacokinetic interactions (preclinical) | n/a |
| 7) other pharmacokinetic studies | n/a |
| 4. Toxicology: | |
| 1) single-dose toxicity | n/a |
| 2) repeated dose toxicity | n/a |
| 3) genotoxicity: in vitro | n/a |
| in vivo (including additional toxicokinetics assessment) | n/a |
| 4) carcinogenicity: | n/a |
| long-term studies | n/a |
| short-term studies or medium duration studies | n/a |
| additional studies | n/a |
| 5) reproductive toxicity and toxic effects on offspring development: | n/a |

| | |
|--|-----|
| impact on fertility and early embryonic development | n/a |
| embryotoxicity | n/a |
| prenatal and postnatal toxicity | n/a |
| studies under which the medicinal product is administered to offspring (non-mature animals) and/or evaluated for long-term effects | n/a |
| 6) local tolerance | n/a |
| 7) additional toxicity studies: | n/a |
| antigenicity (antibody formation) | n/a |
| immunotoxicity | n/a |
| mechanism of action studies | n/a |
| drug dependability | n/a |
| metabolite toxicity | n/a |
| toxicity of admixtures | n/a |
| other | n/a |
| 5. Preclinical study conclusions | n/a |



Applicant (registration certificate holder)

Jelena Lazova
(signature)

Jelena Lazova, pharm. spec
Head of Regulatory Affairs
ALKALOID AD Skopje

КОПИЈА БИРНА

| | |
|--|--|
| | Annex 30 to the Procedure for expert evaluation of registration materials for medicinal products filed for state registration (re-registration) as well as for expert evaluation of materials on amending registration materials during registration certificate validity term (Clause 4, Section IV) |
|--|--|

CLINICAL TRIAL REPORT

| | |
|--|---|
| 1. Name of the medicinal product (registration certificate number, if any): | БлокМАКС Форте для дітей/ BlokMAX Forte for kids |
| 2. Applicant | АЛКАЛОЇД АД Скоп'є / ALKALOID AD Skopje Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія / Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, Republic of North Macedonia |
| 3. Manufacturer | ALKALOID AD SKOPJE, Blvd. Aleksandar Makedonski 12 1000 Skopje, Republic of North Macedonia |
| 4. Studies conducted: Yes | yes no if 'no', substantiate |
| 1) medicinal product type by which the registration was made or is anticipated | Generic |
| 5. Clinical trial full name, coded clinical trial number | Randomized, Single Dose, 2-Way Crossover Bioequivalence Study of Ibuprofen 200 mg/5 ml suspension In Healthy Volunteers under Fasting Conditions Sponsor Project No.: b4-18-UBIs |
| 6. Clinical trial phase | Clinical Phase I (Bioequivalence [BE]) |

| | |
|--|--|
| 7. Clinical trial time frame | from <u>02-OCT-2018</u> to <u>17-OCT-2018</u> |
| 8. Countries where the clinical trial was conducted | Republic of North Macedonia |
| 9. Number of persons under study | planned: 28 subjects actual: 28 subjects |
| 10. Clinical trial purpose and secondary objectives | The objective of this study was to compare the rate and extent of absorption of ibuprofen 200 mg/5 mL oral suspension (Test) versus Nurofen Junior fever and pain syrup, orange 40 mg/mL oral suspension (Reference), administered as 1 x 5 mL [200 mg] oral suspension under fasting conditions. |
| 11. Clinical trial design | Randomized, single-dose, open-label, 2-way crossover BE study. |
| 12. Main inclusion criteria | In order to be eligible for participation in the study, subjects had to meet all of the following criteria: 1) Healthy male adult subjects aged between ≥ 18 and ≤ 55 years, Caucasian race. 2) Body Mass Index (weight/height ²) in the range 18.5 to 30.0 kg/m ² . 3) Non-smokers or ex-smokers, where an ex-smoker is defined as someone who did not use nicotine/tobacco-containing products in the last six months prior to screening. 4) Able to communicate and co-operate with the Investigator and his staff. 5) Capable of consent |
| 13. Medicinal product under study, administration route, efficiency | Ibuprofen 200 mg/5 mL oral suspension Company Responsible for Manufacturing: Alkaloid AD Skopje, Republic of North Macedonia administration route: oral |
| 14. Comparison medicinal product, dosage, administration route, efficiency | Nurofen Junior fever and pain syrup, orange 40 mg/mL oral suspension Company Responsible for Manufacturing: Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Limited, United Kingdom administration route: oral |

| | |
|----------------------------------|---|
| 15. Concomitant therapy | No concomitant drug therapy was allowed during the study. |
| 16. Efficacy assessment criteria | <p>Criteria for Average Bioequivalence</p> <p>The 90% confidence intervals for the ratio of geometric means (A/B) based on least-squares means from the ANOVA of the ln-transformed AUC_{0-t} and C_{max} must be within 80.00% to 125.00%.</p> <p>Criteria for Evaluation</p> <p>Pharmacokinetics</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, Residual area, T_{max}, T_{½ el}, and K_{el}. <p>Safety</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adverse events (AEs) and standard laboratory evaluations. <p>Statistical Methods</p> <p>Pharmacokinetics</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parametric ANOVA on AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, T_{½ el} and K_{el}; geometric confidence intervals (C.I.) for AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, and C_{max}; and non-parametric test (Wilcoxon) for T_{max}; • Factors in the ANOVA model: Sequence, Subject within Sequence, Period and Treatment; • Ln-transformed parameters: AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, and C_{max}. |
| 17. Safety assessment criteria | Adverse events (AEs) and standard laboratory evaluations |
| 18. Statistical methods | <p>Pharmacokinetics</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parametric ANOVA on AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, T_{½ el} and K_{el}; geometric confidence intervals (C.I.) for AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, and C_{max}; and non-parametric test (Wilcoxon) for T_{max}; • Factors in the ANOVA model: Sequence, Subject within Sequence, Period and Treatment; • Ln-transformed parameters: AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, and C_{max}. <p>Criteria for bioequivalence for ibuprofen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90% geometric C.I. of the ratio (A/B) of least-squares means (LSM) from the ANOVA of the ln-transformed AUC_{0-t} and C_{max} must be within 80.00% to 125.00%. |

| 19. Demographic indicators of population under study (gender, age, race, etc.) | Healthy male adult subjects aged between ≥ 18 and ≤ 55 years, Caucasian race. Body Mass Index (weight/height ²) in the range 18.5 to 30.0 kg/m ² . | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|------------------|----------|---------|---------------|----------|---------------|---------|--|--|---|------|----|-----|---|------|----|-----|------------------------------|----|----------|----------|-------|----|----------|----------|-------|--------------------------------|----|----------|----------|-------|----|----------|----------|-------|-------------------|----|------|------|-------|----|------|------|-------|--------------------------|----|----------|---------|-------|----|----------|---------|-------|-------------------------|----|------|------|-------|----|------|------|-------|----------------------|----|--------|--------|---------|----|--------|--------|---------|-------------|----|---------|--------|---------|----|---------|--------|---------|-------------------------|----|-------|-------|--------|----|-------|-------|--------|--------------------------|----|--------|-------|-------|----|--------|-------|-------|------------------|---|--------|-----|-----|---|--------|-----|-----|----------------------|----|-------|-------|-------|----|-------|-------|-------|
| 20. Efficacy results | <p>No statistically significant difference between treatments was detected using ANOVA for the ln-transformed AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, and C_{max} or for the untransformed T_{1/2 el} and K_{el}.</p> <p>No statistically significant difference was detected between treatments for T_{max} using Wilcoxon's test for both comparisons.</p> <p>The mean Residual area was less than 20% for all treatments indicating that a sampling over a period of 14 hours was sufficient for ibuprofen. The intra-subject CVs for AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, and C_{max} were respectively 9.88%, 9.94%, and 17.59% for ibuprofen.</p> <p>In accordance with the study protocol, the hypothesis of BE of the formulations is accepted if the 90% geometric C.I. of the ratio of LSM of the test to reference product of ln-transformed AUC_{0-t} and C_{max} are within the acceptance range of 80.00% to 125.00% for ibuprofen. This study met the BE criteria as all 90% geometric C.I. were within the acceptance range</p> <p>Results Pharmacokinetics</p> <p>Table I: Descriptive Statistics Summary of Ibuprofen Pharmacokinetic Parameters</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter (Unit)</th> <th colspan="4">Test (A)</th> <th colspan="4">Reference (B)</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>CV%</th> <th>N</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>CV%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-t} (h*ng/mL)</td> <td>28</td> <td>54603.23</td> <td>14260.42</td> <td>26.12</td> <td>28</td> <td>55718.15</td> <td>11613.86</td> <td>20.84</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-inf} (h*ng/mL)</td> <td>28</td> <td>55753.98</td> <td>14785.26</td> <td>26.52</td> <td>28</td> <td>56814.47</td> <td>12158.77</td> <td>21.40</td> </tr> <tr> <td>Residual Area (%)</td> <td>28</td> <td>1.98</td> <td>0.84</td> <td>42.23</td> <td>28</td> <td>1.84</td> <td>0.78</td> <td>42.34</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (µg/mL)</td> <td>28</td> <td>15524.18</td> <td>3524.26</td> <td>22.70</td> <td>28</td> <td>15833.24</td> <td>3683.33</td> <td>23.26</td> </tr> <tr> <td>T_{1/2 el} (h)</td> <td>28</td> <td>2.34</td> <td>0.37</td> <td>15.95</td> <td>28</td> <td>2.35</td> <td>0.32</td> <td>13.73</td> </tr> <tr> <td>K_{el} (/h)</td> <td>28</td> <td>0.3032</td> <td>0.0502</td> <td>16.5449</td> <td>28</td> <td>0.3008</td> <td>0.0409</td> <td>13.6077</td> </tr> <tr> <td>Correlation</td> <td>28</td> <td>-0.9963</td> <td>0.0629</td> <td>-0.2874</td> <td>28</td> <td>-0.9981</td> <td>0.0018</td> <td>-0.1834</td> </tr> <tr> <td>K_{el Low} (h)</td> <td>28</td> <td>7.429</td> <td>1.034</td> <td>13.917</td> <td>28</td> <td>7.571</td> <td>0.856</td> <td>11.038</td> </tr> <tr> <td>K_{el High} (h)</td> <td>28</td> <td>13.357</td> <td>1.324</td> <td>9.161</td> <td>28</td> <td>13.571</td> <td>0.836</td> <td>6.158</td> </tr> <tr> <th>Parameter (Unit)</th> <th>N</th> <th>Median</th> <th>Min</th> <th>Max</th> <th>N</th> <th>Median</th> <th>Min</th> <th>Max</th> </tr> <tr> <td>T_{max} (h)</td> <td>28</td> <td>0.917</td> <td>0.500</td> <td>4.000</td> <td>28</td> <td>0.833</td> <td>0.333</td> <td>4.000</td> </tr> </tbody> </table> <p>N: Number of observations; SD: Standard Deviation; CV: Coefficient of variation; Min: Minimum; Max: Maximum. Test (A) = Alkaloid AD Skopje, Republic of Macedonia, Ibuprofen 200 mg/5 mL oral suspension. Reference (B) = Reckitt Benckiser Healthcare, UK, Nurofen Junior fever and pain syrup, orange 40 mg/mL oral suspension.</p> | Parameter (Unit) | Test (A) | | | | Reference (B) | | | | N | Mean | SD | CV% | N | Mean | SD | CV% | AUC _{0-t} (h*ng/mL) | 28 | 54603.23 | 14260.42 | 26.12 | 28 | 55718.15 | 11613.86 | 20.84 | AUC _{0-inf} (h*ng/mL) | 28 | 55753.98 | 14785.26 | 26.52 | 28 | 56814.47 | 12158.77 | 21.40 | Residual Area (%) | 28 | 1.98 | 0.84 | 42.23 | 28 | 1.84 | 0.78 | 42.34 | C _{max} (µg/mL) | 28 | 15524.18 | 3524.26 | 22.70 | 28 | 15833.24 | 3683.33 | 23.26 | T _{1/2 el} (h) | 28 | 2.34 | 0.37 | 15.95 | 28 | 2.35 | 0.32 | 13.73 | K _{el} (/h) | 28 | 0.3032 | 0.0502 | 16.5449 | 28 | 0.3008 | 0.0409 | 13.6077 | Correlation | 28 | -0.9963 | 0.0629 | -0.2874 | 28 | -0.9981 | 0.0018 | -0.1834 | K _{el Low} (h) | 28 | 7.429 | 1.034 | 13.917 | 28 | 7.571 | 0.856 | 11.038 | K _{el High} (h) | 28 | 13.357 | 1.324 | 9.161 | 28 | 13.571 | 0.836 | 6.158 | Parameter (Unit) | N | Median | Min | Max | N | Median | Min | Max | T _{max} (h) | 28 | 0.917 | 0.500 | 4.000 | 28 | 0.833 | 0.333 | 4.000 |
| Parameter (Unit) | Test (A) | | | | Reference (B) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | N | Mean | SD | CV% | N | Mean | SD | CV% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC _{0-t} (h*ng/mL) | 28 | 54603.23 | 14260.42 | 26.12 | 28 | 55718.15 | 11613.86 | 20.84 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC _{0-inf} (h*ng/mL) | 28 | 55753.98 | 14785.26 | 26.52 | 28 | 56814.47 | 12158.77 | 21.40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Residual Area (%) | 28 | 1.98 | 0.84 | 42.23 | 28 | 1.84 | 0.78 | 42.34 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C _{max} (µg/mL) | 28 | 15524.18 | 3524.26 | 22.70 | 28 | 15833.24 | 3683.33 | 23.26 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| T _{1/2 el} (h) | 28 | 2.34 | 0.37 | 15.95 | 28 | 2.35 | 0.32 | 13.73 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| K _{el} (/h) | 28 | 0.3032 | 0.0502 | 16.5449 | 28 | 0.3008 | 0.0409 | 13.6077 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Correlation | 28 | -0.9963 | 0.0629 | -0.2874 | 28 | -0.9981 | 0.0018 | -0.1834 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| K _{el Low} (h) | 28 | 7.429 | 1.034 | 13.917 | 28 | 7.571 | 0.856 | 11.038 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| K _{el High} (h) | 28 | 13.357 | 1.324 | 9.161 | 28 | 13.571 | 0.836 | 6.158 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Parameter (Unit) | N | Median | Min | Max | N | Median | Min | Max | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| T _{max} (h) | 28 | 0.917 | 0.500 | 4.000 | 28 | 0.833 | 0.333 | 4.000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

KOPIJA BIPHA

| Pharmacokinetics | | | | | | | | | | | |
|---|---------------------------|---------------|-------------|------------------------|---------------------------------|-----------|----------------------|----------------------|----------|--------|-----------|
| Table II: Ratios (A/B), 90% Geometric Confidence Intervals, Intra-Subjects CV (%), Inter-Subjects CV (%) and p-values for Ibuprofen | | | | | | | | | | | |
| Parameter (Unit) | Treatment Comparisons | Geometric LSM | | Ratio ¹ (%) | 90% Geometric C.I. ² | | Intra-Subject CV (%) | Inter-Subject CV (%) | p-values | | |
| | | Treatment A | Treatment B | | Lower (%) | Upper (%) | | | Sequence | Period | Treatment |
| AUC _{0-8h} (h*ng/mL) | Treatment A - Treatment B | 52776.46 | 54568.38 | 96.72 | 92.47 | 101.16 | 9.55 | 23.64 | 0.8710 | 0.2398 | 0.2163 |
| AUC _{0-16h} (h*ng/mL) | Treatment A - Treatment B | 53842.94 | 55591.40 | 96.83 | 92.58 | 101.33 | 9.94 | 23.01 | 0.8724 | 0.2182 | 0.2385 |
| C _{max} (ng/mL) | Treatment A - Treatment B | 15094.65 | 15455.80 | 97.60 | 90.13 | 105.69 | 17.59 | 16.15 | 0.8251 | 0.5306 | 0.6070 |

¹ Calculated using least-squares means according to the formula: $e^{(\mu_A - \mu_B)} \times 100$.

² 90% Geometric confidence interval using ln-transformed data.

LSM= Least squares mean.

Test (A) = Alkaloid AD Skopje, Republic of Macedonia, Ibuprofen 200 mg/5 mL oral suspension.

Reference (B) = Reckitt Benckiser Healthcare, UK, Nurofen Junior fever and pain syrup, orange 40 mg/mL oral suspension.

Probability (p) values are derived from Type III sums of squares.

p-value for the Sequence effect is tested using the Subject(Sequence) effect as the error term.

21. Safety results

No deaths, serious or significant AEs were reported during this study.


Both formulations were well tolerated, with no major side effects and no relevant differences in safety profiles were observed between the preparations, particularly with respect to the number and pattern of AEs

22. Conclusion (opinion)

Based on the presented results the 90% confidence intervals of the test/reference ratio for AUC and Cmax are within the acceptance range of 80.00% to 125.00% for ibuprofen.

Based on these results, it can be concluded that the Test Ibuprofen 200 mg/5 mL oral suspension (Treatment A) is bioequivalent to the Reference Nurofen Junior fever and pain syrup, orange 40 mg/mL oral suspension (Treatment B) following a 1 x 5 mL [200 mg] dose under fasting conditions

Applicant
(registration
certificate
holder)

 09.09.2020
(signature)

Zlatica Bojadzieska, M-r Pharm
Head of Clinical Unit,
Research and Development
ALKALOID AD Skopje