

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):	ЄВРОФАСТ СТРОНГ (EUROFAST STRONG), капсули м'які желатинові, 200 мг/500 мг (Міжнародна непатентована назва: ібупрофен, парацетамол)				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	○	так	●	Ні	якщо ні, обґрунтувати  Препарат ЄВРОФАСТ СТРОНГ (EUROFAST STRONG), капсули м'які, 200 мг/500 мг (Міжнародна непатентована назва: ібупрофен, парацетамол), комбінований лікарський засіб, виробництва Олів Хелскер, Індія, заявник Євро Лайфкер Прайвіт Лімітед, Індія, подається на державну реєстрацію за типом Заяви та Реєстраційної форми на генеричний лікарський засіб. Виробником не проводились власні доклінічні

дослідження у відповідності до регуляторних вимог ЄС, США та України [1] до матеріалів реєстраційного досьє на генеричні лікарські засоби. Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості діючих речовин: ібупрофен та парацетамол є добре відомими. Беручи до уваги, що зазначені діючі речовини відомі більше 20 років та використовуються у клінічній практиці більше 15 років, Заявник не надає ніяких додаткових доклінічних досліджень, окрім огляду фармакологічних та токсикологічних властивостей, описаних у наукових літературних джерелах.

## 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	<p>Препарат ЄВРОФАСТ СТРОНГ (EUROFAST STRONG), капсули м'які, 200 мг/500 мг, виробництва Олів Хелскер, Індія, є генеричним лікарським засобом, що доведено проведеним дослідженням: «Основне, відкрите, рандомізоване, збалансоване, з двома схемами ліку-</p>

вання дослідження, у двох періодах, двопослідовне, з разовою пероральною дозою, перехресним дизайном з двома варіантами лікування біоеквівалентне дослідження ібупрофену 200 мг + парацетамолу 500 мг, капсули м'які Олів Хелскер, Індія з Нурофеном Ультіма, ібупрофеном + парацетамолом, 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Реккітт Бенкізер (Reckitt Benckiser (POLAND) на здорових дорослих добровольцях на тещесерце».

Виробником не проводились власні доклінічні дослідження у відповідності до регуляторних вимог ЄС, США та України [1] до матеріалів реєстраційного досьє на генеричні лікарські засоби. Надаємо огляд фармакологічних та токсикологічних властивостей ібупрофену та парацетамолу, які описані у наукових літературних джерелах.



Заявник (Євро  
Лайфкер  
Прайвіт Лімітед,  
Індія)

(підпис)  
Санджів Кумар Бхагат  
(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)	ЄВРОФАСТ СТРОНІ (EUROFAST STRONG), капсули м'які, 200 мг/500 мг (Міжнародна непатентована назва: ібупрофен, парацетамол)		
2. Заявник	Євро Лайфкер Прайвіт Лімітед, Індія  Олів Хелскер, Індія		
3. Виробник	Олів Хелскер, Індія		
4. Проведені дослідження:	•	Так	о
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб		
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	«Основне, відкрите, рандомізоване, збалансоване, з двома схемами лікування дослідження, у двох періодах, двопослідовне, з разовою пероральною дозою, перехресним дизайном з двома варіантами лікування біоеквівалентне дослідження ібупрофену 200 мг + парацетамолу 500 мг, капсули м'які Олів Хелскер, Індія з Нурофеном Ультіма, ібупрофеном + парацетамолом, 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті шівковою оболонкою, Рекітт Бенкізер (Reckitt Venckiser (ROLAND) на здорових дорослих добровольцях натпещерце». No.: ПВРА/2018/1541 04 червня 2018 до 29 червня 2018		
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності		



7. Період проведення клінічного випробування	з 22.06.2018 по 28.06.2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 38 + 2 (додаткові добровольці) фактична: 36 (повністю завершили обидва періоди)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Мета:</u> порівняти та оцінити біодоступність разової пероральної дози ібупрофену 200 мг + парацетамол 500 мг капсули м'які Олів Хелскер, Індія з Нуурофеном Ультіма, ібупрофен + парацетамол, 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою Реккіт Бенкізер (Reckitt Benckiser (ROLAND)) на здорових дорослих добровольцях натщесерце. <u>Вторинні цілі:</u> моніторинг безпеки препаратів для суб'єктів дослідження.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, збалансоване, з двома схемами лікування дослідження, у двох періодах, двопослідовне, з разовою пероральною дозою, перехресним дизайном з двома варіантами лікування біоеквівалентне дослідження на здорових дорослих добровольцях натщесерце.
12. Основні критерії включення	Дорослі здорові добровольці, які не палять, будь-якої раси віком від 18 до 45 років включно, з індексом маси тіла (BMI) від 18,5 до 30,0 (маса, кг)/(ріст, м) <sup>2</sup> включно, стан здоров'я яких було підтверджено медичним обстеженням та результатами лабораторних досліджень.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ЄВРОФАСТ СТРОНГ (EUROFAST STRONG), капсули м'які, 200 мг/500 мг (Міжнародна непатентована назва: ібупрофен, парацетамол)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Нуурофен Ультіма, ібупрофен + парацетамол, 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (Міжнародна непатентована назва: ібупрофен, парацетамол)
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність досліджуваного та референтного препаратів визначали за фармакокінетичними параметрами. Фармакокінетика: первинні фармакокінетичні параметри, тобто C <sub>max</sub> , AUC (0-t), T <sub>max</sub> та



вторинні фармакокінетичні параметри, тобто АУС (0-∞),% АУС<sub>ext</sub>, Kel ( $\lambda_z$ ) і  $t_{1/2}$  для розрахунку S-Ібупрофену, R-Ібупрофену і Парацетамолу для порівняння біодоступності після введення досліджуваних препаратів із даними, які надає кафедра бакалавра.

Статистичний: для статистичного аналізу планувалося включити суб'єктів, які закінчили обидва періоди дослідження з оцінюваними даними.

Безпека: оцінка безпеки повинна бути зроблена для всіх суб'єктів, які були включені до дослідження.

S-Ібупрофен:  
 Довірчі інтервали 90% для АУС (0-t) та C<sub>max</sub> становили 96,26% до 102,01% і 94,43% до 116,70% відповідно, що знаходяться в межах біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.

Парацетамол:  
 Довірчі інтервали 90% для АУС (0-t) та C<sub>max</sub> складали від 95,33% до 102,40% та 87,67% до 106,37% відповідно, що знаходяться в межах біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.

**17. Критерії оцінки безпеки**

Побічним явищем вважали:  
 1) будь-яке погіршення стану суб'єктів (симптоми та ознаки);  
 2) клінічно значущі зміни у вихідних результатах лабораторних досліджень (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі).

**18. Статистичні методи**

Статистичний аналіз отриманих фармакокінетичних параметрів проводили із застосуванням статистичного програмного забезпечення R<sup>®</sup>OS GLM.

**19. Демографічні показники**  
 Досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)  
 Дорослі здорові добровольці, які не палять, будь-якої раси віком від 18 до 45 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 (маса, кг)/(ріст, м)<sup>2</sup> включно, стан здоров'я яких було підтверджено медичним обстеженням та результатами лабораторних досліджень.

**20. Результати ефективності**

Фармакокінетичний параметр	Геометричне значення (%CV) Арифметичне значення ± SD	
	Тест формулювання (T) (n=36)	Референтне формулювання (R) (n=36)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	10.386 (26.60) 10.756 ± 2.861	9.893 (29.65) 10.325 ± 3.061
AUC <sub>(0-t)</sub> (µg.h/mL)	36.641 (30.29) 38.523 ± 11.669	36.977 (30.18) 38.917 ± 11.744



AUC <sub>(0-∞)</sub> (μg.h/mL)	38.444 (34.74) 40.810 ± 14.178	38.855 (33.32) 41.169 ± 13.717
%AUC <sub>extra</sub>	3.689 (98.66) 4.572 ± 4.510	3.916 (87.02) 4.736 ± 4.121
K <sub>e1</sub> (λz) (1/h)	0.2995 (21.67) 0.3075 ± 0.0667	0.3064 (20.13) 0.3133 ± 0.0631
t <sub>1/2</sub> (h)	2.31 (29.79) 2.39 ± 0.71	2.26 (25.72) 2.32 ± 0.60
T <sub>max</sub> (h)*	0.83 (0.25 - 3.00)	1.25 (0.33 - 4.08)

Фармакокінетичний параметр	Геометричне значення (%CV) Арифметичне значення ± SD	
	Тест формулювання (Т) (n=36)	Референтне формулювання (R) (n=36)
C <sub>max</sub> (μg/mL)	10.796 (28.00) 11.224 ± 3.142	10.169 (30.69) 10.648 ± 3.268
AUC <sub>(0-t)</sub> (μg.h/mL)	28.586 (22.64) 29.342 ± 6.642	28.931 (23.80) 29.776 ± 7.086
AUC <sub>(0-∞)</sub> (μg.h/mL)	29.396 (22.07) 30.134 ± 6.652	29.759 (23.48) 30.604 ± 7.186
%AUC <sub>extra</sub>	2.536 (38.08) 2.749 ± 1.047	2.495 (46.73) 2.775 ± 1.297
K <sub>e1</sub> (λz) (1/h)	0.4092 (29.40) 0.4267 ± 0.1254	0.3955 (34.45) 0.4162 ± 0.1434
t <sub>1/2</sub> (h)	1.69 (29.85) 1.77 ± 0.53	1.75 (30.39) 1.84 ± 0.56
T <sub>max</sub> (h)*	0.69 (0.33-3.00)	1.25 (0.25-4.08)

Фармакокінетичний параметр	Геометричне значення (%CV) Арифметичне значення ± SD	
	Тест формулювання (Т) (n=36)	Референтне формулювання (Р) (n=36)
$C_{max}$ (µg/mL)	7.186 (53.98) 7.949 ± 4.291	7.343 (38.97) 7.816 ± 3.046
AUC(0-t) (µg.h/mL)	26.496 (34.55) 27.983 ± 9.667	26.737 (34.79) 28.331 ± 9.857
AUC(0-∞) (µg.h/mL)	27.630 (34.10) 29.155 ± 9.941	27.785 (34.33) 29.426 ± 10.103
%AUC <sub>extra</sub>	3.719 (44.75) 4.087 ± 1.829	3.429 (43.50) 3.759 ± 1.635
$K_{el}$ (λz) (1/h)	0.2550 (37.00) 0.2705 ± 0.1001	0.2655 (34.15) 0.2798 ± 0.0955
$t_{1/2}$ (h)	2.72 (33.12) 2.87 ± 0.95	2.61 (31.35) 2.74 ± 0.86
$T_{max}$ (h)*	1.00 (0.50-3.00)	0.53 (0.50-2.00)

Фармакокінетичний параметр	Геометричне значення (%CV) Арифметичне значення ± SD	
	Тест формулювання (Т) (n=36)	Референтне формулювання (Р) (n=36)
$C_{max}$ (µg/mL)	7.574 (47.80) 8.261 ± 3.949	7.889 (41.31) 8.498 ± 3.511
AUC(0-t) (µg.h/mL)	27.674 (36.10) 29.332 ± 10.588	27.857 (35.36) 29.533 ± 10.444
AUC(0-∞) (µg.h/mL)	28.928 (35.40) 30.615 ± 10.837	28.962 (34.82) 30.680 ± 10.682
%AUC <sub>extra</sub>	3.897 (47.32) 4.311 ± 2.040	3.458 (44.21) 3.800 ± 1.680
$K_{el}$ (λz) (1/h)	0.2320 (39.62)	0.2486(36.23)



	0.2487 ± 0.0985	0.2644 ± 0.0958
t <sub>1/2</sub> (h)	2.99 (37.74) 3.20 ± 1.21	2.79 (36.47) 2.97 ± 1.08
T <sub>max</sub> (h)*	1.00 (0.25-3.00)	0.50 (0.25-2.00)

Фармакокінетичний параметр	Коефіцієнт геометричних значень (%)	90% довірчий інтервал	Внутрішньоопределмет ні %CV
AUC <sub>(0-t)</sub> (µg.h/mL)	99.09%	96.26% до 102.01%	7.29%
AUC <sub>(0-∞)</sub> (µg.h/mL)	98.94%	96.02% до 101.95%	7.53%
C <sub>max</sub> (µg/mL)	104.98%	94.43% до 116.70%	27.04%

Фармакокінетичний параметр	Коефіцієнт геометричних значень (%)	90% довірчий інтервал	Внутрішньоопределмет ні %CV
AUC <sub>(0-t)</sub> (µg.h/mL)	98.81%	94.43% до 103.40%	11.42%
AUC <sub>(0-∞)</sub> (µg.h/mL)	98.78%	94.49% до 103.26%	11.17%
C <sub>max</sub> (µg/mL)	106.17%	93.44% до 120.63%	32.88%

Фармакокінетичний параметр	Коефіцієнт геометричних значень (%)	90% довірчий інтервал	Внутрішньоопределмет ні %CV
AUC <sub>(0-t)</sub> (µg.h/mL)	98.80%	95.33% до 102.40%	7.66%
AUC <sub>(0-∞)</sub> (µg.h/mL)	99.16%	95.48% до 102.98%	8.10%
C <sub>max</sub> (µg/mL)	96.57%	87.67% до 106.37%	20.89%

Фармакокінетичний параметр	Коефіцієнт геометричних значень (%)	90% довірчий інтервал	Внутрішньоопределмет ні %CV
AUC <sub>(0-t)</sub> (µg.h/mL)	99.34%	96.19% до 102.60%	8.10%
AUC <sub>(0-∞)</sub> (µg.h/mL)	99.88%	96.55% до 103.33%	8.53%
C <sub>max</sub> (µg/mL)	96.01%	86.91% до 106.05%	25.37%

	<p>На підставі приведених у таблиці результатів, досліджуваний препарат ібупрофену 200 мг + парацетамол 500 мг (ЄВРОФАСТ СТРОНГ) капсули м'які 200 мг/500 мг, виробництва Олів Хелскер, Індія та референтний препарат Нуروفен Ультіма, ібупрофен + парацетамол, 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Рекітт Бенкізер є біоеквівалентними (згідно Рекомендацій ЕМА ЄС до вивчення біоеквівалентності, 2010).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Досліджуваний і референтний препарати добре переносились добровольцями. Виподожж дослідження серйозних побічних явищ не спостерігали. Всього повідомили про два побічних явища. Одне побічне явище – блювання пов'язане із застосуванням досліджуваного препарату. Друге побічне явище – діарея пов'язане із застосуванням досліджуваного препарату. Побічне явище мав легкий та помірний характер, що були вирішені. На основі системного класу МедДРА обидва випадки були класифіковані як «Шлунково-кишкові розлади».</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Досліджуваний препарат: ібупрофену 200 мг + парацетамол 500 мг (ЄВРОФАСТ СТРОНГ) капсули м'які 200 мг/500 мг, виробництва Олів Хелскер, Індія та референтний препарат Нуروفен Ультіма, ібупрофен + парацетамол, 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Рекітт Бенкізер, є біоеквівалентними.</p>
<p>Заявник (Євро Дайфкер Прайвіт Лімітед, Індія)</p>	<p>Санджів Кумар Бхагат (S.B.) (підпис)</p> 