

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)	АФФИДА ПЛЮС / AFFIDA PLUS
2. Заявник	Дельта Медікел Промоушнз АГ, Отенбахгассе 26, Цюрих СН – 8001, Швейцарія
3. Виробник	АЛКАЛОЇД АД СКОП'Є бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Північна Македонія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване з однократним введення дози, двох-періодне перехресне дослідження біоеквівалентності ібупрофену + парацетамолу 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, яке проводилось на здорових добровольцях, в умовах натще AKD-P4-861 31.01.2019
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 16.01.2019 по 31.01.2019
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Македонія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 48 осіб Фактична: 47 осіб
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження оцінки біоеквівалентності комбінації препарату ібупрофен + парацетамол 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, після одноразового прийому перорально, в умовах натще

11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, перехресне з 2 періодами і 2 послідовностями випробування при одноразовому прийомі одноразової дози досліджуваного та референтного препаратів з засліпленням лабораторного етапу випробування.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки, європеїдної раси та віком від 18 років, але не старше 55 років. Основні критерії включали: <ul style="list-style-type: none"> • Надання підписаної та датованої інформованої згоди; • Дорослі добровольці, віком від 18 до 55 років, кавказької раси; • Волонтери з індексом маси тіла в межах від 18,5 кг/м² до 30,0 кг/м² включно; • Здорові чоловіки-добровольці, відповідно до історії хвороби та фізикального обстеження, електрокардіограми у 12 відведеннях, життєво важливих показниках та лабораторного профілю крові та сечі, які оцінював дослідник; • Некурець, або колишній курець; колишній курець визначається як той, хто повністю припинив вживання нікотинових продуктів принаймні за 180 днів до першого введення досліджуваного препарату; • Заявлена готовність дотримуватися всіх умов випробування та доступність протягом усього часу випробування.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ібупрофен + Парацетамол 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою; Дозування: одноразова доза 200 мг + 500 мг; Серія: 13334 0618.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Нурофен® Ультима 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою; Дозування: одноразова доза 200 мг + 500 мг; Серія: CD057.
15. Супутня терапія	н/з
16. Критерії оцінки ефективності	Статистичний висновок про комбінацію препаратів ібупрофен та парацетамол базувався на підході до біоеквівалентності з використанням таких критеріїв: Співвідношення геометричних середніх значень LSmeans з відповідним 90% довірчим інтервалом, розраховане на основі експоненціальної різниці між випробовуваним та референтним препаратами для значень лог-перетворених параметрів C _{max} та AUC _{0-t} , що має бути в межах діапазону прийнятності від 80,00 до 125,00 %.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали шляхом оцінки побічних реакцій та стандартних лабораторних досліджень, електрокардіограми у 12 відведеннях, фізикального огляду та життєвих показників.

<p>18. Статистичні методи</p>	<p><i>Математична модель та статистичні методи фармакокінетичних параметрів</i></p> <p>Основна абсорбція та диспозиція були розраховані з використанням непараметричного підходу з лог-лінійної фази. Трапецієподібне правило було використано для оцінки площі під кривою. Оцінка кінцевої фази базувалася на максимізації коефіцієнта детермінації.</p> <p>Фармакокінетичні параметри цього випробування: C_{max}, T_{max}, T_{LQC}, $AUC_{0-\infty}$, залишкова площа, T_{LIN}, λ_Z та T_{half}.</p> <p>Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів виконувався з використанням моделі ANOVA; двосторонній 90% довірчий інтервал для співвідношення геометричних значень C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ базувалася на логарифмічно-перетворених даних; T_{max} базувалася на непараметричному підході.</p> <p><i>Модель дисперсійного аналізу ANOVA</i></p> <p>Фіксовані фактори: послідовність, період, лікування, суб'єкт (в межах послідовності).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Дорослі добровольці чоловіки віком від 18 до 55 років європеїдної раси.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Одноцентрове, рандомізоване, перехресне з 2 періодами і 2 послідовностями випробування при одноразовому прийомі одноразової дози досліджуваного та референтного препаратів з засліпленням лабораторного етапу дослідження біодоступності було проведено в умовах натще на 48 здорових добровольцях чоловіках.</p> <p>Швидкість та ступінь абсорбції ібупрофену та парацетамолу вимірювали та порівнювали після одноразової дози (ібупрофен + парацетамол 200 мг + 500 мг) досліджуваного та референтного препарату. Біодоступність двох препаратів ібупрофену та парацетамолу була рівноцінною в умовах натще. Результати, що базуються на аналізі даних 47 добровольців, представлені в зведених таблицях нижче.</p>

Фармакокінетичні параметри для Ібупрофену

Параметри	Досліджуваний препарат (n = 47)		Референтний препарат (n = 47)	
	Значення	C.V.(%)	Значення	C.V.(%)
C _{max} (ng/mL)	16807,2	(24,3)	15216,1	(20,9)
ln (C _{max})	9,6980	(2,7)	9,6067	(2,3)
T _{max} (hours) ^a	1,33	(0,17-4,00)	1,50	(0,33-4,00)
AUC _{0-T} (ng·h/mL)	55798,4	(20,7)	55340,3	(21,8)
ln (AUC _{0-T})	10,9091	(1,9)	10,8986	(2,0)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	56580,0	(21,1)	56214,6	(22,4)
ln (AUC _{0-∞})	10,9222	(1,9)	10,9131	(2,0)
Residual Area (%)	1,31	(50,9)	1,44	(54,4)
λ _Z (hours ⁻¹)	0,3284	(12,3)	0,3262	(12,5)
T _{half} (hours)	2,14	(11,9)	2,16	(12,7)

^a - медіана та діапазон

Параметри	Внутрішню варіабельність C.V.(%)	Геометричне співвідношення LS _{means} ^a		Співвідношення (%)	90 % Довірчий інтервал (%)	
		Досліджуваний препарат (n = 47)	Референтний препарат (n = 47)		Нижня межа	Верхня межа
C _{max}	14,2	162928,5	14864,2	109,65	104,40	115,16
AUC _{0-T}	4,3	54710,5	54114,5	101,10	99,61	102,62

^a - одиниці вимірювання в нг/мл для C_{max} та нг·год/мл для AUC_{0-T}

Фармакокінетичні параметри для Парацетамолу

Параметри	Досліджуваний препарат (n = 47) ^b		Референтний препарат (n = 47) ^b	
	Значення	C.V.(%)	Значення	C.V.(%)
C _{max} (µg/mL)	9,774	(37,2)	8,402	(34,0)
ln (C _{max})	2,2038	(18,6)	2,0725	(16,4)
T _{max} (hours) ^a	0,42	(0,17-1,75)	0,50	(0,17-2,00)
AUC _{0-T} (µg·h/mL)	18,711	(25,0)	18,267	(25,5)
ln (AUC _{0-T})	2,8962	(9,2)	2,8704	(9,5)
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	19,437	(26,3)	18,861	(26,0)
ln (AUC _{0-∞})	2,9314	(9,4)	2,9015	(9,5)
Residual Area (%)	4,11	(57,6)	4,09	(42,0)
λ _Z (hours ⁻¹)	0,2244	(26,5)	0,2290	(28,8)
T _{half} (hours)	3,38	(35,7)	3,28	(30,2)

^a - медіана та діапазон

	<p>b- n=44 для AUC_{0-∞}, залишкова площа, λ_z і T_{half}</p> <table border="1" data-bbox="798 201 1509 593"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th rowspan="2">Інтра-суб'єкт C.V.(%)</th> <th colspan="2">Геометричне співвідношення LS_{means}^a</th> <th rowspan="2">Співвідношення (%)</th> <th colspan="2">90 % Довірчий інтервал (%)</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваній препарат (n = 47)</th> <th>Референтний препарат (n = 47)</th> <th>Нижня межа</th> <th>Верхня межа</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>23,0</td> <td>9,050</td> <td>7,945</td> <td>113,90</td> <td>105,28</td> <td>123,24</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t}</td> <td>5,5</td> <td>18,128</td> <td>17,675</td> <td>102,56</td> <td>100,61</td> <td>104,55</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a - одиниці вимірювання в мкг/мл для C_{max} та мкг·год/мл для AUC_{0-t}</p>	Параметри	Інтра-суб'єкт C.V.(%)	Геометричне співвідношення LS _{means} ^a		Співвідношення (%)	90 % Довірчий інтервал (%)		Досліджуваній препарат (n = 47)	Референтний препарат (n = 47)	Нижня межа	Верхня межа	C _{max}	23,0	9,050	7,945	113,90	105,28	123,24	AUC _{0-t}	5,5	18,128	17,675	102,56	100,61	104,55
Параметри	Інтра-суб'єкт C.V.(%)			Геометричне співвідношення LS _{means} ^a			Співвідношення (%)	90 % Довірчий інтервал (%)																		
		Досліджуваній препарат (n = 47)	Референтний препарат (n = 47)	Нижня межа	Верхня межа																					
C _{max}	23,0	9,050	7,945	113,90	105,28	123,24																				
AUC _{0-t}	5,5	18,128	17,675	102,56	100,61	104,55																				
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Всього у випробування було включено 48 суб'єктів, і після рандомізації 48 суб'єктів (100 %) отримали досліджуваній препарат, 47 суб'єктів (98 %) отримали референтний препарат.</p> <p>Жодних серйозних побічних явищ та випадків смертності не було зареєстровано для жодних суб'єктів, які отримували одноразову дозу у цьому дослідженні. Один суб'єкт (2 %) був знятий з дослідження через підвищену температуру тіла як побічне явище (пірексія).</p> <p>Всього у одного суб'єкта із 48 суб'єктів (2%), які брали участь у цьому дослідженні, відзначено побічне явище. Пірексія настала приблизно через 7 днів після прийому випробовуваного препарату і не вважалася пов'язаною з прийомом препарату. Підвищену температуру тіла вважали слабкою за інтенсивністю і зникла до закінчення випробування. Після введення референтного препарату не повідомлялося про випадки побічних явищ (пірексії).</p> <p>Загалом, суб'єкти дослідження продемонстрували клінічні лабораторні значення, які були незначно вищими або нижчими за їхні референтні діапазони, і жоден із них не вважався клінічно значущим. Крім того, у одного суб'єкта дослідження спостерігались високі значення температури тіла, які були повідомлені як побічне явище (пірексія).</p>																									
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Представлені результати демонструють, що всі критерії, що були використані для оцінки біоеквівалентності досліджуваного та референтного препаратів, були виконані. Як для ібупрофену, так і для парацетамолу співвідношення геометричних значень LS_{means} досліджуваного та референтного препарату та відповідного 90% довірчого інтервалу для C_{max}</p>																									

	<p>та AUC_{0-t} знаходились у межах прийнятності від 80,00 до 125,00 %.</p> <p>Таким чином, комбінація досліджуваного препарату (Ібупрофен + Парацетамол 200 мг + 500 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва фірми АЛКАЛОЇД АД, СКОП'Є, Республіка, Північна Македонія) вважається біоеквівалентною референтному препарату (Нурофен® Ультима 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою).</p>
--	---

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Голова представництва Дельта Медікел Промоушнз АГ

Федотова Л.В. АГ
(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)	АФФИДА ДУО АКТИВ / AFFIDA DUO ACTIVE
2. Заявник	Дельта Медікел Промоушнз АГ, Отенбахгассе 26, Цюрих СН – 8001, Швейцарія
3. Виробник	АЛКАЛОЇД АД СКОП'Є бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Північна Македонія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване з однократним введення дози, двох-періодне перехресне дослідження біоеквівалентності ібупрофену + парацетамолу 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, яке проводилось на здорових добровольцях в умовах після вживання їжі AKD-P4-907 05.08.2018
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 24.07.2018 по 05.08.2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Македонія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 48 осіб Фактична: 48 осіб
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження оцінки біоеквівалентності комбінації препарату ібупрофен + парацетамол 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, після одноразового прийому перорально, в умовах після вживання їжі.

11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, перехресне з 2 періодами і 2 послідовностями випробування при одноразовому прийомі одноразової дози досліджуваного та референтного препаратів з засліпленням лабораторного етапу випробування
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки, європеїдної раси та віком від 18 років, але не старше 55 років. Основні критерії включали: <ul style="list-style-type: none"> • Надання підписаної та датованої інформованої згоди; • Дорослі добровольці, віком від 18 до 55 років, кавказької раси; • Волонтери з індексом маси тіла в межах від 18,5 кг/м² до 30,0 кг/м² включно; • Некурець або колишній курець.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ібупрофен + Парацетамол 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою; Дозування: одноразова доза 200 мг + 500 мг; Серія: 13334 0618.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Нурофен® Ультима 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою; Дозування: одноразова доза 200 мг + 500 мг; Серія: ВТ 659.
15. Супутня терапія	н/з
16. Критерії оцінки ефективності	Статистичний висновок про комбінацію препаратів ібупрофен та парацетамол базувалася на підході до біоеквівалентності з використанням таких критеріїв: Співвідношення геометричних середніх значень LSmeans з відповідним 90% довірчим інтервалом, розраховане на основі експоненціальної різниці між випробовуваним та референтним препаратами для значень лог-перетворених параметрів C _{max} та AUC _{0-t} , що має бути в межах діапазону прийнятності від 80,00 до 125,00 %.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали шляхом оцінки побічних реакцій та стандартних лабораторних досліджень, електрокардіограми у 12 відведеннях, фізикального огляду та життєвих показників.
18. Статистичні методи	<i>Математична модель та статистичні методи фармакокінетичних параметрів</i> Основна абсорбція та диспозиція були розраховані з використанням непараметричного підходу з лог-лінійної фази. Трапецієподібне правило було використано для оцінки площі під кривою. Оцінка кінцевої фази базувалася на максимізації коефіцієнта детермінації. Фармакокінетичні параметри цього випробування: C _{max} , T _{max} , T _{LQC} , AUC _{0-∞} , залишкова площа, T _{LIN} , λ _Z та T _{half} . Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів виконувався з використанням моделі ANOVA;

двосторонній 90% довірчий інтервал для співвідношення геометричних параметрів C_{max} , AUC_{0-T} та $AUC_{0-\infty}$ базувався на логарифмічно-перетворених даних; T_{max} базувався на непараметричному підході.

Модель дисперсійного аналізу ANOVA

Фіксовані фактори: послідовність, період, лікування, суб'єкт (в межах послідовності).

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Дорослі добровольці чоловіки віком від 18 до 55 років європейської раси.

20. Результати ефективності

Одноцентрове, рандомізоване, перехресне з 2 періодами і 2 послідовностями випробування при одноразовому прийомі одноразової дози досліджуваного та референтного препаратів з засліпленням лабораторного етапу дослідження біодоступності було проведено після прийому їжі на 48 здорових добровольцях чоловіках.

Швидкість та ступінь абсорбції ібупрофену (S), ібупрофену (R) та парацетамолу вимірювали та порівнювали після одноразової дози (ібупрофен + парацетамол 200 мг + 500 мг) досліджуваного та референтного препарату. Біодоступність двох препаратів ібупрофену та парацетамолу була рівноцінною після прийому їжі. Результати, що базуються на аналізі даних 48 добровольців, представлені в зведених таблицях нижче.

Фармакокінетичні параметри для Ібупрофену (S)

Параметри	Досліджуваний препарат (n = 48)		Референтний препарат (n = 48)	
	Значення	C.V.(%)	Значення	C.V.(%)
C_{max} (µg/mL)	7,349	(24,3)	7,702	(25,2)
$\ln(C_{max})$	1,9649	(12,7)	2,0094	(12,9)
T_{max} (hours) ^a	2,00	(0,67-3,00)	2,00	(0,50-4,00)
AUC_{0-T} (ng·h/mL)	32,216	(26,6)	32,801	(26,8)
$\ln(AUC_{0-T})$	3,4439	(6,8)	3,4604	(7,0)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	33,306	(27,5)	33,943	(27,9)
$\ln(AUC_{0-\infty})$	3,4754	(6,9)	3,4925	(7,1)
Residual Area (%)	3,09	(40,0)	3,15	(44,9)
λ_z (hours ⁻¹)	0,2693	(11,7)	0,2655	(13,9)
T_{half} (hours)	2,61	(11,5)	2,66	(13,8)

^a - медіана та діапазон

Параметри	Внутрішньооб'єктна варіабельність C.V.(%)	Геометричне співвідношення LS_{means}^a		Співвідношення (%)	90 % Довірчий інтервал (%)	
		Досліджуваній препарат (n = 48)	Референтний препарат (n = 48)		Нижня межа	Верхня межа
C_{max}	15,0	7,134	7,459	95,64	90,89	100,65
AUC_{0-T}	4,7	31,309	31,829	98,37	96,80	99,95

^a - одиниці вимірювання в нг/мл для C_{max} та нг·год/мл для AUC_{0-T}

Фармакокінетичні параметри для Ібупрофену (R)

Параметри	Досліджуваний препарат (n = 48)		Референтний препарат (n = 48)	
	Значення	C.V.(%)	Значення	C.V.(%)
C_{max} (µg/mL)	5,866	(21,2)	6,214	(22,4)
$\ln(C_{max})$	1,7464	(12,5)	1,8009	(13,0)
T_{max} (hours) ^a	1,75	(0,67-4,00)	2,00	(0,50-4,00)
AUC_{0-T} (ng·h/mL)	23,077	(18,7)	23,307	(17,4)
$\ln(AUC_{0-T})$	3,1224	(5,8)	3,1336	(5,6)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	23,421	(18,5)	23,635	(17,1)
$\ln(AUC_{0-\infty})$	3,1377	(5,7)	3,1481	(5,5)
Residual Area (%)	1,51	(36,3)	1,43	(42,0)
λ_z (hours ⁻¹)	0,4095	(17,6)	0,4157	(18,8)
T_{half} (hours)	1,75	(17,7)	1,73	(19,7)

^a - медіана та діапазон

Параметри	Внутрішньооб'єктна варіабельність C.V.(%)	Геометричне співвідношення LS_{means}^a		Співвідношення (%)	90 % Довірчий інтервал (%)	
		Досліджуваній препарат (n = 48)	Референтний препарат (n = 48)		Нижня межа	Верхня межа
C_{max}	14,5	5,734	6,055	94,70	90,13	99,50
AUC_{0-T}	8,6	22,701	22,957	98,88	96,01	101,84

^a - одиниці вимірювання в нг/мл для C_{max} та нг·год/мл для AUC_{0-T}

Фармакокінетичні параметри для Парацетамолу

Параметри	Досліджуваний препарат (n = 48) ^b		Референтний препарат (n = 48) ^b	
	Значення	C.V.(%)	Значення	C.V.(%)
C _{max} (µg/mL)	6,031	(29,4)	5,956	(32,1)
ln (C _{max})	1,7536	(17,1)	1,7313	(19,5)
T _{max} (hours) ^a	0,83	(0,33-2,50)	1,17	(0,33-3,00)
AUC _{0-T} (µg·h/mL)	18,649	(26,6)	18,511	(27,8)
ln (AUC _{0-T})	2,8927	(9,0)	2,8816	(9,5)
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	20,111	(28,4)	19,699	(29,9)
ln (AUC _{0-∞})	2,9640	(9,3)	2,9380	(10,1)
Residual Area (%)	5,71	(59,3)	4,50	(54,9)
λ _z (hours ⁻¹)	0,2021	(34,3)	0,2266	(24,7)
T _{half} (hours)	3,93	(39,6)	3,29	(30,1)

a - медіана та діапазон

b- n=44 для AUC_{0-∞}, залишкова площа, λ_z і T_{half}

Параметри	Інтра-суб'єкт C.V.(%)	Геометричне співвідношення LS _{means} ^a		Співвідношення (%)	90 % Довірчий інтервал (%)	
		Досліджуваний препарат (n = 48)	Референтний препарат (n = 48)		Нижня межа	Верхня межа
C _{max}	21,1	5,776	5,648	102,26	95,21	109,82
AUC _{0-T}	4,5	18,042	17,844	101,11	99,57	102,67

^a - одиниці вимірювання в µг/мл для C_{max} та µг·год/мл для AUC_{0-T}

21. Результати безпеки

У випробуванні взяли участь 48 суб'єктів, кожен з яких отримав досліджуваний препарат (Ібупрофен 200 мг / Парацетамол 500 мг) та референтний препарат (Нурофен® Ультима (Ібупрофен 200 мг/Парацетамол 500 мг)). Усі 48 суб'єктів завершили випробування. Жодних несприятливих, серйозних ускладнень та смертей не було зареєстровано для жодного з суб'єктів, які брали участь у цьому дослідженні. Жоден суб'єкт не був виключений дослідником через негативні реакції (з міркувань безпеки). Загалом, у суб'єктів дослідження клінічні лабораторні показники були незначно вищими або нижчими, ніж їх контрольні діапазони, і жоден із них не вважався клінічно значущим для дослідника. Крім того, у цьому дослідженні не було зареєстровано клінічно значущих негативних життєвих показників.

22. Висновок (заклучення)	<p>Представлені результати демонструють, що всі критерії, що були використані, для оцінки біоеквівалентності досліджуваного та референтного препаратів, були виконані. Як для ібупрофену, так і для парацетамолу співвідношення геометричних значень LS_{means} випробовуваного та референтного препарату та відповідного 90% довірчого інтервалу для C_{max} та AUC_{0-T} знаходились у межах прийнятності від 80,00 до 125,00 %.</p> <p>Таким чином, комбінація досліджуваного препарату (Ібупрофен + Парацетамол 200 мг + 500 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва фірми АЛКАЛОЇД АД, СКОП'Є, Республіка, Північна Македонія) вважається біоеквівалентною референтному препарату (Нурофен® Ультіма 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою).</p>
---------------------------	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Голова представництва Дельта Медікел Промоушнз АГ

Федотова Л.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)	АФФИДА ПЛЮС / AFFIDA PLUS
2. Заявник	Дельта Медікел Промоушнз АГ, Отенбахгассе 26, Цюрих СН – 8001, Швейцарія
3. Виробник	АЛКАЛОЇД АД СКОП'Є бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Північна Македонія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване з однократним введення дози, двох-періодне перехресне дослідження біоеквівалентності ібупрофену + парацетамолу 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, яке проводилось на здорових добровольцях в умовах після вживання їжі AKD-P4-907 05.08.2018
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 24.07.2018 по 05.08.2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Македонія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 48 осіб Фактична: 48 осіб
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження оцінки біоеквівалентності комбінації препарату ібупрофен + парацетамол 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, після одноразового прийому перорально, в умовах після вживання їжі.

11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, перехресне з 2 періодами і 2 послідовностями випробування при одноразовому прийомі одноразової дози досліджуваного та референтного препаратів з засліпленням лабораторного етапу випробування
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки, кавказької раси та віком від 18 років, але не старше 55 років. Основні критерії включали: <ul style="list-style-type: none"> • Надання підписаної та датованої інформованої згоди; • Дорослі добровольці, віком від 18 до 55 років, кавказької раси; • Волонтери з індексом маси тіла в межах від 18,5 кг/м² до 30,0 кг/м² включно; • Некурець або колишній курець.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ібупрофен + Парацетамол 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою; Дозування: одноразова доза 200 мг + 500 мг; Серія: 13334 0618.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Нурофен [®] Ультима 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою; Дозування: одноразова доза 200 мг + 500 мг; Серія: ВТ 659.
15. Супутня терапія	н/з
16. Критерії оцінки ефективності	Статистичний висновок про комбінацію препаратів ібупрофен та парацетамол базувалася на підході до біоеквівалентності з використанням таких критеріїв: Співвідношення геометричних середніх значень LSmeans з відповідним 90% довірчим інтервалом, розраховане на основі експоненціальної різниці між випробовуваним та референтним препаратами для значень лог-перетворених параметрів C _{max} та AUC _{0-t} , що має бути в межах діапазону прийнятності від 80,00 до 125,00 %.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали шляхом оцінки побічних реакцій та стандартних лабораторних досліджень, електрокардіограми у 12 відведеннях, фізикального огляду та життєвих показників.
18. Статистичні методи	<i>Математична модель та статистичні методи фармакокінетичних параметрів</i> Основна абсорбція та диспозиція були розраховані з використанням непараметричного підходу з лог-лінійної фази. Трапецієподібне правило було використано для оцінки площі під кривою. Оцінка кінцевої фази базувалася на максимізації коефіцієнта детермінації. Фармакокінетичні параметри цього випробування: C _{max} , T _{max} , T _{LQC} , AUC _{0-∞} , залишкова площа, T _{LN} , λ _Z та T _{half} . Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів виконувався з використанням моделі ANOVA;

	<p>двосторонній 90% довірчий інтервал для співвідношення геометричних параметрів C_{max}, AUC_{0-T} та $AUC_{0-\infty}$ базувався на логарифмічно-перетворених даних; T_{max} базувався на непараметричному підході.</p> <p><i>Модель дисперсійного аналізу ANOVA</i></p> <p>Фіксовані фактори: послідовність, період, лікування, суб'єкт (в межах послідовності).</p>																																																											
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дорослі добровольці чоловіки віком від 18 до 55 років кавказької раси.																																																											
20. Результати ефективності	<p>Одноцентрове, рандомізоване, перехресне з 2 періодами і 2 послідовностями випробування при одноразовому прийомі одноразової дози досліджуваного та референтного препаратів з засліпленням лабораторного етапу дослідження біодоступності було проведено після прийому їжі на 48 здорових добровольцях чоловіках.</p> <p>Швидкість та ступінь абсорбції ібупрофену (S), ібупрофену (R) та парацетамолу вимірювали та порівнювали після одноразової дози (ібупрофен + парацетамол 200 мг + 500 мг) досліджуваного та референтного препарату. Біодоступність двох препаратів ібупрофену та парацетамолу була рівноцінною після прийому їжі. Результати, що базуються на аналізі даних 48 добровольців, представлені в зведених таблицях нижче.</p> <p>Фармакокінетичні параметри для Ібупрофену (S)</p> <table border="1" data-bbox="767 1301 1501 1906"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="2">Досліджуваний препарат (n = 48)</th> <th colspan="2">Референтний препарат (n = 48)</th> </tr> <tr> <th>Значення</th> <th>S.V.(%)</th> <th>Значення</th> <th>S.V.(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)</td> <td>7,349</td> <td>(24,3)</td> <td>7,702</td> <td>(25,2)</td> </tr> <tr> <td>$\ln(C_{max})$</td> <td>1,9649</td> <td>(12,7)</td> <td>2,0094</td> <td>(12,9)</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (hours)^a</td> <td>2,00</td> <td>(0,67-3,00)</td> <td>2,00</td> <td>(0,50-4,00)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-T} ($\text{ng}\cdot\text{h/mL}$)</td> <td>32,216</td> <td>(26,6)</td> <td>32,801</td> <td>(26,8)</td> </tr> <tr> <td>$\ln(AUC_{0-T})$</td> <td>3,4439</td> <td>(6,8)</td> <td>3,4604</td> <td>(7,0)</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$ ($\text{ng}\cdot\text{h/mL}$)</td> <td>33,306</td> <td>(27,5)</td> <td>33,943</td> <td>(27,9)</td> </tr> <tr> <td>$\ln(AUC_{0-\infty})$</td> <td>3,4754</td> <td>(6,9)</td> <td>3,4925</td> <td>(7,1)</td> </tr> <tr> <td>Residual Area (%)</td> <td>3,09</td> <td>(40,0)</td> <td>3,15</td> <td>(44,9)</td> </tr> <tr> <td>λ_z (hours^{-1})</td> <td>0,2693</td> <td>(11,7)</td> <td>0,2655</td> <td>(13,9)</td> </tr> <tr> <td>T_{half} (hours)</td> <td>2,61</td> <td>(11,5)</td> <td>2,66</td> <td>(13,8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a - медіана та діапазон</p>	Параметри	Досліджуваний препарат (n = 48)		Референтний препарат (n = 48)		Значення	S.V.(%)	Значення	S.V.(%)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	7,349	(24,3)	7,702	(25,2)	$\ln(C_{max})$	1,9649	(12,7)	2,0094	(12,9)	T_{max} (hours) ^a	2,00	(0,67-3,00)	2,00	(0,50-4,00)	AUC_{0-T} ($\text{ng}\cdot\text{h/mL}$)	32,216	(26,6)	32,801	(26,8)	$\ln(AUC_{0-T})$	3,4439	(6,8)	3,4604	(7,0)	$AUC_{0-\infty}$ ($\text{ng}\cdot\text{h/mL}$)	33,306	(27,5)	33,943	(27,9)	$\ln(AUC_{0-\infty})$	3,4754	(6,9)	3,4925	(7,1)	Residual Area (%)	3,09	(40,0)	3,15	(44,9)	λ_z (hours^{-1})	0,2693	(11,7)	0,2655	(13,9)	T_{half} (hours)	2,61	(11,5)	2,66	(13,8)
Параметри	Досліджуваний препарат (n = 48)		Референтний препарат (n = 48)																																																									
	Значення	S.V.(%)	Значення	S.V.(%)																																																								
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	7,349	(24,3)	7,702	(25,2)																																																								
$\ln(C_{max})$	1,9649	(12,7)	2,0094	(12,9)																																																								
T_{max} (hours) ^a	2,00	(0,67-3,00)	2,00	(0,50-4,00)																																																								
AUC_{0-T} ($\text{ng}\cdot\text{h/mL}$)	32,216	(26,6)	32,801	(26,8)																																																								
$\ln(AUC_{0-T})$	3,4439	(6,8)	3,4604	(7,0)																																																								
$AUC_{0-\infty}$ ($\text{ng}\cdot\text{h/mL}$)	33,306	(27,5)	33,943	(27,9)																																																								
$\ln(AUC_{0-\infty})$	3,4754	(6,9)	3,4925	(7,1)																																																								
Residual Area (%)	3,09	(40,0)	3,15	(44,9)																																																								
λ_z (hours^{-1})	0,2693	(11,7)	0,2655	(13,9)																																																								
T_{half} (hours)	2,61	(11,5)	2,66	(13,8)																																																								

Параметри	Внутрішньооб'єктна варіабельність С.V.(%)	Геометричне співвідношення LS_{means}^a		Співвідношення (%)	90 % Довірчий інтервал (%)	
		Досліджуваний препарат (n = 48)	Референтний препарат (n = 48)		Нижня межа	Верхня межа
C_{max}	15,0	7,134	7,459	95,64	90,89	100,65
AUC_{0-T}	4,7	31,309	31,829	98,37	96,80	99,95

^a - одиниці вимірювання в нг/мл для C_{max} та нг·год/мл для AUC_{0-T}

Фармакокінетичні параметри для Ібупрофену (R)

Параметри	Досліджуваний препарат (n = 48)		Референтний препарат (n = 48)	
	Значення	С.V.(%)	Значення	С.V.(%)
C_{max} (µg/mL)	5,866	(21,2)	6,214	(22,4)
$\ln(C_{max})$	1,7464	(12,5)	1,8009	(13,0)
T_{max} (hours) ^a	1,75	(0,67-4,00)	2,00	(0,50-4,00)
AUC_{0-T} (ng·h/mL)	23,077	(18,7)	23,307	(17,4)
$\ln(AUC_{0-T})$	3,1224	(5,8)	3,1336	(5,6)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	23,421	(18,5)	23,635	(17,1)
$\ln(AUC_{0-\infty})$	3,1377	(5,7)	3,1481	(5,5)
Residual Area (%)	1,51	(36,3)	1,43	(42,0)
λ_z (hours ⁻¹)	0,4095	(17,6)	0,4157	(18,8)
T_{half} (hours)	1,75	(17,7)	1,73	(19,7)

^a - медіана та діапазон

Параметри	Внутрішньооб'єктна варіабельність С.V.(%)	Геометричне співвідношення LS_{means}^a		Співвідношення (%)	90 % Довірчий інтервал (%)	
		Досліджуваний препарат (n = 48)	Референтний препарат (n = 48)		Нижня межа	Верхня межа
C_{max}	14,5	5,734	6,055	94,70	90,13	99,50
AUC_{0-T}	8,6	22,701	22,957	98,88	96,01	101,84

^a - одиниці вимірювання в нг/мл для C_{max} та нг·год/мл для AUC_{0-T}

Фармакокінетичні параметри для Парацетамолу

Параметри	Досліджуваний препарат (n = 48) ^b		Референтний препарат (n = 48) ^b	
	Значення	C.V.(%)	Значення	C.V.(%)
C _{max} (µg/mL)	6,031	(29,4)	5,956	(32,1)
ln (C _{max})	1,7536	(17,1)	1,7313	(19,5)
T _{max} (hours) ^a	0,83	(0,33-2,50)	1,17	(0,33-3,00)
AUC _{0-T} (µg·h/mL)	18,649	(26,6)	18,511	(27,8)
ln (AUC _{0-T})	2,8927	(9,0)	2,8816	(9,5)
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	20,111	(28,4)	19,699	(29,9)
ln (AUC _{0-∞})	2,9640	(9,3)	2,9380	(10,1)
Residual Area (%)	5,71	(59,3)	4,50	(54,9)
λ _Z (hours ⁻¹)	0,2021	(34,3)	0,2266	(24,7)
T _{half} (hours)	3,93	(39,6)	3,29	(30,1)

a - медіана та діапазон

b- n=44 для AUC_{0-∞}, залишкова площа, λ_Z і T_{half}

Параметри	Інтра-суб'єкт C.V.(%)	Геометричне співвідношення LS _{means} ^a		Співвідношення (%)	90 % Довірчий інтервал (%)	
		Досліджуваний препарат (n = 48)	Референтний препарат (n = 48)		Нижня межа	Верхня межа
C _{max}	21,1	5,776	5,648	102,26	95,21	109,82
AUC _{0-T}	4,5	18,042	17,844	101,11	99,57	102,67

^a - одиниці вимірювання в µг/мл для C_{max} та µг·год/мл для AUC_{0-T}

21. Результати безпеки

У випробуванні взяли участь 48 суб'єктів, кожен з яких отримав досліджуваний препарат (Ібупрофен 200 мг/Парацетамол 500 мг) та референтний препарат (Нурофен[®] Ультима (Ібупрофен 200 мг / Парацетамол 500 мг)).

Усі 48 суб'єктів завершили випробування.

Жодних несприятливих, серйозних ускладнень та смертей не було зареєстровано для жодного з суб'єктів, які брали участь у цьому дослідженні. Жоден суб'єкт не був виключений дослідником через негативні реакції (з міркувань безпеки).

Загалом, у суб'єктів дослідження клінічні лабораторні показники були незначно вищими або нижчими, ніж їх контрольні діапазони, і жоден із них не вважався клінічно значущим для дослідника.

Крім того, у цьому дослідженні не було зареєстровано клінічно значущих негативних життєвих показників.

22. Висновок (заключення)	<p>Представлені результати демонструють, що всі критерії, що були використані, для оцінки біоеквівалентності досліджуваного та референтного препаратів, були виконані. Як для ібупрофену, так і для парацетамолу співвідношення геометричних значень LS_{means} випробовуваного та референтного препарату та відповідного 90% довірчого інтервалу для C_{max} та AUC_{0-T} знаходились у межах прийнятності від 80,00 до 125,00 %.</p> <p>Таким чином, комбінація досліджуваного препарату (Ібупрофен + Парацетамол 200 мг + 500 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва фірми АЛКАЛОЇД АД, СКОП'Є, Республіка, Північна Македонія) вважається біоеквівалентною референтному препарату (Нурофен® Ультима 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою).</p> <p>Загалом, досліджувані препарати були безпечними та добре переносились суб'єктами, які приймали участь в даному випробуванні.</p>
---------------------------	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Голова представництва Дельта Медікел Промоушнз АГ

Федотова Д.В.
(І.П.В.)



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)	АФФИДА ДУО АКТИВ / AFFIDA DUO ACTIVE
2. Заявник	Дельта Медікел Промоушнз АГ, Отенбахгассе 26, Цюрих СН – 8001, Швейцарія
3. Виробник	АЛКАЛОЇД АД СКОП'Є бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Північна Македонія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване з однократним введення дози, двох-періодне перехресне дослідження біоеквівалентності ібупрофену + парацетамолу 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, яке проводилось на здорових добровольцях, в умовах натще AKD-P4-861 31.01.2019
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 16.01.2019 по 31.01.2019
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Македонія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 48 осіб Фактична: 47 осіб
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження оцінки біоеквівалентності комбінації препарату ібупрофен + парацетамол 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, після одноразового прийому перорально, в умовах натще

11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, перехресне з 2 періодами і 2 послідовностями випробування при одноразовому прийомі одноразової дози досліджуваного та референтного препаратів з засліпленням лабораторного етапу випробування.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки, кавказької раси та віком від 18 років, але не старше 55 років. Основні критерії включали: <ul style="list-style-type: none"> • Надання підписаної та датованої інформованої згоди; • Дорослі добровольці, віком від 18 до 55 років, кавказької раси; • Волонтери з індексом маси тіла в межах від 18,5 кг/м² до 30,0 кг/м² включно; • Здорові чоловіки-добровольці, відповідно до історії хвороби та фізикального обстеження, електрокардіограми у 12 відведеннях, життєво важливих показниках та лабораторного профілю крові та сечі, які оцінював дослідник; • Некурець, або колишній курець; колишній курець визначається як той, хто повністю припинив вживання нікотинових продуктів принаймні за 180 днів до першого введення досліджуваного препарату; • Заявлена готовність дотримуватися всіх умов випробування та доступність протягом усього часу випробування.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ібупрофен + Парацетамол 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою; Дозування: одноразова доза 200 мг + 500 мг; Серія: 13334 0618.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Нурофен [®] Ультима 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою; Дозування: одноразова доза 200 мг + 500 мг; Серія: CD057.
15. Супутня терапія	н/з
16. Критерії оцінки ефективності	Статистичний висновок про комбінацію препаратів ібупрофен та парацетамол базувався на підході до біоеквівалентності з використанням таких критеріїв: Співвідношення геометричних середніх значень LSmeans з відповідним 90% довірчим інтервалом, розраховане на основі експоненціальної різниці між випробовуваним та референтним препаратами для значень лог-перетворених параметрів St_{ax} та AUC_{0-t} , що має бути в межах діапазону прийнятності від 80,00 до 125,00 %.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали шляхом оцінки побічних реакцій та стандартних лабораторних досліджень, електрокардіограми у 12 відведеннях, фізикального огляду та життєвих показників.

<p>18. Статистичні методи</p>	<p><i>Математична модель та статистичні методи фармакокінетичних параметрів</i></p> <p>Основна абсорбція та диспозиція були розраховані з використанням непараметричного підходу з лог-лінійної фази. Трапецієподібне правило було використано для оцінки площі під кривою. Оцінка кінцевої фази базувалася на максимізації коефіцієнта детермінації.</p> <p>Фармакокінетичні параметри цього випробування: C_{max}, T_{max}, T_{LQC}, $AUC_{0-\infty}$, залишкова площа, T_{LIN}, λ_Z та T_{half}.</p> <p>Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів виконувався з використанням моделі ANOVA; двосторонній 90% довірчий інтервал для співвідношення геометричних значень C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ базувався на логарифмічно-перетворених даних; T_{max} базувався на непараметричному підході.</p> <p><i>Модель дисперсійного аналізу ANOVA</i></p> <p>Фіксовані фактори: послідовність, період, лікування, суб'єкт (в межах послідовності).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Дорослі добровольці чоловіки віком від 18 до 55 років кавказької раси.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Одноцентрове, рандомізоване, перехресне з 2 періодами і 2 послідовностями випробування при одноразовому прийомі одноразової дози досліджуваного та референтного препаратів з засліпленням лабораторного етапу дослідження біодоступності було проведено в умовах натще на 48 здорових добровольцях чоловіках.</p> <p>Швидкість та ступінь абсорбції ібупрофену та парацетамолу вимірювали та порівнювали після одноразової дози (ібупрофен + парацетамол 200 мг + 500 мг) досліджуваного та референтного препарату. Біодоступність двох препаратів ібупрофену та парацетамолу була рівноцінною в умовах натще. Результати, що базуються на аналізі даних 47 добровольців, представлені в зведених таблицях нижче.</p>

Фармакокінетичні параметри для Ібупрофену

Параметри	Досліджуваний препарат (n = 47)		Референтний препарат (n = 47)	
	Значення	C.V.(%)	Значення	C.V.(%)
C _{max} (ng/mL)	16807,2	(24,3)	15216,1	(20,9)
ln (C _{max})	9,6980	(2,7)	9,6067	(2,3)
T _{max} (hours) ^a	1,33	(0,17-4,00)	1,50	(0,33-4,00)
AUC _{0-T} (ng·h/mL)	55798,4	(20,7)	55340,3	(21,8)
ln (AUC _{0-T})	10,9091	(1,9)	10,8986	(2,0)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	56580,0	(21,1)	56214,6	(22,4)
ln (AUC _{0-∞})	10,9222	(1,9)	10,9131	(2,0)
Residual Area (%)	1,31	(50,9)	1,44	(54,4)
λ _Z (hours ⁻¹)	0,3284	(12,3)	0,3262	(12,5)
T _{half} (hours)	2,14	(11,9)	2,16	(12,7)

a - медіана та діапазон

Параметри	Внутрішнюб'єктна варіабельність C.V.(%)	Геометричне співвідношення LS _{means} ^a		Співвідношення (%)	90 % Довірчий інтервал (%)	
		Досліджуваний препарат (n = 47)	Референтний препарат (n = 47)		Нижня межа	Верхня межа
C _{max}	14,2	162928,5	14864,2	109,65	104,40	115,16
AUC _{0-T}	4,3	54710,5	54114,5	101,10	99,61	102,62

^a - одиниці вимірювання в нг/мл для C_{max} та нг·год/мл для AUC_{0-T}

Фармакокінетичні параметри для Парацетамолу

Параметри	Досліджуваний препарат (n = 47) ^b		Референтний препарат (n = 47) ^b	
	Значення	C.V.(%)	Значення	C.V.(%)
C _{max} (µg/mL)	9,774	(37,2)	8,402	(34,0)
ln (C _{max})	2,2038	(18,6)	2,0725	(16,4)
T _{max} (hours) ^a	0,42	(0,17-1,75)	0,50	(0,17-2,00)
AUC _{0-T} (µg·h/mL)	18,711	(25,0)	18,267	(25,5)
ln (AUC _{0-T})	2,8962	(9,2)	2,8704	(9,5)
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	19,437	(26,3)	18,861	(26,0)
ln (AUC _{0-∞})	2,9314	(9,4)	2,9015	(9,5)
Residual Area (%)	4,11	(57,6)	4,09	(42,0)
λ _Z (hours ⁻¹)	0,2244	(26,5)	0,2290	(28,8)
T _{half} (hours)	3,38	(35,7)	3,28	(30,2)

a - медіана та діапазон

b- n=44 для AUC_{0-∞}, залишкова площа, λ_Z і T_{half}

Параметри	Інтра-суб'єкт С.В.(%)	Геометричне співвідношення LS _{means} ^a		Співвідношення (%)	90 % Довірчий інтервал (%)	
		Досліджуваній препарат (n = 47)	Референтний препарат (n = 47)		Нижня межа	Верхня межа
C _{max}	23,0	9,050	7,945	113,90	105,28	123,24
AUC _{0-t}	5,5	18,128	17,675	102,56	100,61	104,55

^a - одиниці вимірювання в $\mu\text{г}/\text{мл}$ для C_{max} та $\mu\text{г}\cdot\text{год}/\text{мл}$ для AUC_{0-t}

21. Результати безпеки

Всього у випробування було включено 48 суб'єктів, і після рандомізації 48 суб'єктів (100 %) отримали досліджуваний препарат, 47 суб'єктів (98 %) отримали референтний препарат. Жодних серйозних побічних явищ та випадків смертності не було зареєстровано для жодних суб'єктів, які отримували одноразову дозу у цьому дослідженні. Один суб'єкт (2 %) був знятий з дослідження через підвищену температуру тіла як побічне явище (пірексія).

Всього у одного суб'єкта із 48 суб'єктів (2%), які брали участь у цьому дослідженні, відзначено побічне явище. Пірексія настала приблизно через 7 днів після прийому випробовуваного препарату і не вважалася пов'язаною з прийомом препарату. Підвищену температуру тіла вважали слабкою за інтенсивністю і зникла до закінчення випробування. Після введення референтного препарату не повідомлялося про випадки побічних явищ (пірексії).

Загалом, суб'єкти дослідження продемонстрували клінічні лабораторні значення, які були незначно вищими або нижчими за їхні референтні діапазони, і жоден із них не вважався клінічно значущим. Крім того, у одного суб'єкта дослідження спостерігались високі значення температури тіла, які були повідомлені як побічне явище (пірексія).

22. Висновок (заклучення)

Представлені результати демонструють, що всі критерії, що були використані для оцінки біоеквівалентності досліджуваного та референтного препаратів, були виконані. Як для ібупрофену, так і для парацетамолу співвідношення геометричних значень LS_{means} досліджуваного та референтного препарату та відповідного 90% довірчого інтервалу для C_{max} та AUC_{0-t} знаходились у межах прийнятності від 80,00 до 125,00 %.

	<p>Таким чином, комбінація досліджуваного препарату (Ібупрофен + Парацетамол 200 мг + 500 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва фірми АЛКАЛОЇД АД, СКОП'Є, Республіка, Північна Македонія) вважається біоеквівалентною референтному препарату (Нурофен® Ультима 200 мг + 500 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою).</p> <p>Загалом, досліджувані препарати були безпечними та добре переносились суб'єктами, які приймали участь в даному випробуванні.</p>
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Голова представництва Дельта Медікел Промоушнз АГ

Федотова, І.В.

(П. І. Б.)



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):	АФФИДА ПЛЮС / AFFIDA PLUS
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати Згідно 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, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 19 вересня 2005 року за № 1069/11349 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 04 січня 2013 року № 3) для генериків надання результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань не є необхідними.
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: 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	-
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)



Голова представництва Дельта Медікел Промоушніз АГ
Фелотова Д.В.