

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Бофен 200, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг Бофен 400, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг
2. Заявник	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»
3. Виробник	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	«Оцінка біоеквівалентності лікарських препаратів «Бофен 600», вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна) та «Brufen», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг, виробництва «Mylan» (Словенія) шляхом порівняльного вивчення біодоступності при їх одноразовому прийомі здоровими добровольцями натще», код КВ ВНФЗ В-1801
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність
7.Період проведення клінічного випробування	28.11.2019 – 21.12.2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна
9. Кількість досліджуваних	Всього було рандомізовано 30 здорових добровольців. 30 суб'єктів закінчили клінічну фазу дослідження, їх дані були проаналізовані, і на основі отриманих даних були зроблені статистичні висновки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності лікарських препаратів «Бофен 600», вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна) та «Brufen», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг, виробництва «Mylan» (Словенія) шляхом порівняльного вивчення біодоступності при їх одноразовому прийомі здоровими добровольцями натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, порівняльне, рандомізоване, перехресне клінічне дослідження біоеквівалентності з двома періодами та двома послідовностями, з періодом відмивання 7 діб між прийомами досліджуваних препаратів.
12. Основні критерії включення	В КВ були включені здорові, дорослі добровольці обох статей, віком від 18 до 45 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) в діапазоні від 18,5 кг/м ² до 30 кг/м ² . Досліджувані були рандомізовані в дослідження після проходження процедури скринінгу та оцінки відповідно до критеріїв включення/невключення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тестований лікарський препарат (Т): «Бофен 600», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна). Спосіб застосування: перорально, таблетку

	<p>проковтували, не розжовуючи, і запивали 200 мл негазованої столової води.</p> <p>Сила дії: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ібупрофену – 600 мг.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Референтний лікарський препарат (R): «Brufen», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг.</p> <p>Виробник: FAMAR S.A. /FAMAR A.V.E. ANTHOUSSA PLANT, FAMAR S.A. /FAMAR A.V.E. AVLON PLANT (49th km).</p> <p>Власник реєстраційного посвідчення: “Mylan” (Slovenia).</p> <p>Спосіб застосування: перорально, таблетку проковтували, не розжовуючи, і запивали 200 мл негазованої столової води.</p> <p>Сила дії: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ібупрофену – 600 мг.</p>
15. Супутня терапія	Не застосовувалась.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінка біоеквівалентності</p> <p>Для оцінки біоеквівалентності використовувався метод, заснований на 90% довірчому інтервалі для відносини середніх значень аналізованих ФК-параметрів (C_{max}, AUC_{0-t}) для тестованого та референтного препаратів.</p> <p>Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90 % довірчий інтервал для відношення середніх геометричних значень AUC_{0-t} та C_{max} знаходиться у межах 0,8000–1,2500 (80,00%–125,00%).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Переносимість при одноразовому прийомі оцінювали на підставі реєстрації побічних реакцій / побічних явищ (скарги добровольців, результати фізикального та лабораторно-інструментального обстеження – ЕКГ, вітальні дані, гематологічний, біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі).
18. Статистичні методи	<p>Побудова профілів залежності концентрації ібупрофену від часу для кожного здорового добровольця і препарату в початкових та логарифмічно перетворених одиницях. Обчислення вторинних ФК-параметрів (площі під кривими, константи елімінації, періоду напіввиведення). Оцінка показників описової статистики для оцінюваних ФК-параметрів (середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації). Дисперсійний аналіз (ДА) ФК-параметрів. Оцінка прийнятності об'єднання 1-ї та 2-ї груп добровольців (в календарній послідовності прийому препаратів). Оцінка відмінностей між двома препаратами і побудова 90%-х довірчих інтервалів.</p> <p><i>У якості програмного інструментального засобу було використано ліцензійну програму WinNonlin® версія 8.2 (Certara, L.P., США). Оцінка ФК-параметрів проведена з використанням безкамерної моделі розрахунків «NCA Model 200» (Non-Compartmental Analysis) бази даних програми WinNonlin Professional.</i></p> <p>Дисперсійний аналіз по 7 фіксованих факторах: Group + Sequence + Sequence*Group + Period(Group) +</p>

	<p>Formulation + Formulation*Group + Subject(Sequence*Group) для 1-ї та 2-ї груп добровольців (по календарній послідовності прийому препаратів) виявив, що для ФК-параметру AUC_{0-t} p-значення взаємодії «Препарат*Група» («Formulation*Group») склало 0.4067, що більше за 0.05, тобто <u>відповідає</u> критерію $p > 0.05$, для ФК-параметру C_{max} p-значення взаємодії «Препарат*Група» («Formulation*Group») склало 0.0801, що більше за 0.05, тобто <u>відповідає</u> критерію $p > 0.05$. Таким чином, об'єднання 1-ї та 2-ї груп є прийнятним.</p>																																						
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>здорові, дорослі добровольці обох статей, віком від 18 до 45 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) в діапазоні від 18,5 кг/м² до 30 кг/м².</p>																																						
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетичний та статистичний аналіз був проведений за даними 30 суб'єктів</p> <p>Фармакокінетичні параметри ібупрофену (середні)</p> <table border="1" data-bbox="767 775 1474 1137"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичні параметри</th> <th colspan="2">Середнє арифметичне (±стандартне відхилення SD)</th> </tr> <tr> <th>Бофен 600 (Т)</th> <th>Brufen (R)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$AUC_{(0-t)}$, год×нг/мл</td> <td>172084</td> <td>167888</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{(0-\infty)}$, год×нг/мл</td> <td>176109</td> <td>172578</td> </tr> <tr> <td>Відносна AUC_{0-t}, %</td> <td>97,77</td> <td>97,41</td> </tr> <tr> <td>C_{max}, нг/мл</td> <td>40728</td> <td>42573</td> </tr> <tr> <td>T_{max}^*, год</td> <td>1,875 (0,330 - 5,000)</td> <td>2,250 (0,500 - 5,000)</td> </tr> <tr> <td>K_{el}, год⁻¹</td> <td>0,304174</td> <td>0,299992</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2}$, год</td> <td>2,326</td> <td>2,361</td> </tr> </tbody> </table> <p>* – значення медіан для T_{max} та діапазон значень T_{max} (мінімум – максимум)</p> <p>Оцінка біоеквівалентності для ібупрофену</p> <table border="1" data-bbox="756 1279 1474 1503"> <thead> <tr> <th>Фармакокінетичні параметри</th> <th>Середнє геометричне співвідношення досліджуваній/референтний лікарський засіб</th> <th>Довірчі інтервали</th> <th>CV%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$AUC_{(0-t)}$</td> <td>102,37</td> <td>99,62 % – 105,19 %</td> <td>6,2</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>95,37</td> <td>89,26 % – 101,89 %</td> <td>15,16</td> </tr> </tbody> </table> <p>Межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх основних фармакокінетичних параметрів AUC_{0-t} та C_{max} тестованого препарату («Бофен 600») до референтного («Brufen») були визначені і складають 99,62 % – 105,19 % та 89,26 % – 101,89 % відповідно.</p> <p>Отримані результати знаходяться у межах припустимого діапазону 80,00% - 125,00% і відповідають критерію біоеквівалентності за вказаними параметрами (для AUC_{0-t} та C_{max}).</p>	Фармакокінетичні параметри	Середнє арифметичне (±стандартне відхилення SD)		Бофен 600 (Т)	Brufen (R)	$AUC_{(0-t)}$, год×нг/мл	172084	167888	$AUC_{(0-\infty)}$, год×нг/мл	176109	172578	Відносна AUC_{0-t} , %	97,77	97,41	C_{max} , нг/мл	40728	42573	T_{max}^* , год	1,875 (0,330 - 5,000)	2,250 (0,500 - 5,000)	K_{el} , год ⁻¹	0,304174	0,299992	$t_{1/2}$, год	2,326	2,361	Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне співвідношення досліджуваній/референтний лікарський засіб	Довірчі інтервали	CV%	$AUC_{(0-t)}$	102,37	99,62 % – 105,19 %	6,2	C_{max}	95,37	89,26 % – 101,89 %	15,16
Фармакокінетичні параметри	Середнє арифметичне (±стандартне відхилення SD)																																						
	Бофен 600 (Т)	Brufen (R)																																					
$AUC_{(0-t)}$, год×нг/мл	172084	167888																																					
$AUC_{(0-\infty)}$, год×нг/мл	176109	172578																																					
Відносна AUC_{0-t} , %	97,77	97,41																																					
C_{max} , нг/мл	40728	42573																																					
T_{max}^* , год	1,875 (0,330 - 5,000)	2,250 (0,500 - 5,000)																																					
K_{el} , год ⁻¹	0,304174	0,299992																																					
$t_{1/2}$, год	2,326	2,361																																					
Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне співвідношення досліджуваній/референтний лікарський засіб	Довірчі інтервали	CV%																																				
$AUC_{(0-t)}$	102,37	99,62 % – 105,19 %	6,2																																				
C_{max}	95,37	89,26 % – 101,89 %	15,16																																				
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>В даному дослідженні не зареєстровано випадків виникнення ПР/ПІА у добровольців.</p>																																						
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Грунтуючись на результатах аналізу основних фармакокінетичних параметрів AUC_{0-t} і C_{max} можна</p>																																						

зробити висновок, що тестований препарат «Бофен 600», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна) біоеквівалентний референтному препарату «Brufen», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг, виробництва «Mylan» (Словенія) при прийомі перорально натщесерце одноразової дози здоровими добровольцями.


Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)
Михайло ПАСІЧНИК.
(П.І.Б.)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Бофен 200, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг Бофен 400, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/>	так	<input checked="" type="checkbox"/>	ні	якщо «ні», обґрунтувати
<p>У відповідності з Порядком 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 затвердженим Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 р. № 426 (у редакції Наказу МОЗ України від 23 липня 2015 р. №460), гібридний лікарський засіб не потребує проведення власних доклінічних досліджень ефективності та нешкідливості.</p>					
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	Дослідження не проводилися				
2) вторинна фармакодинаміка	Дослідження не проводилися				
3) фармакологія безпеки	Дослідження не проводилися				
4) фармакодинамічні взаємодії	Дослідження не проводилися				
3. Фармакокінетика:					
1) аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	Дослідження не проводилися				
2) всмоктування	Дослідження не проводилися				
3) розподіл	Дослідження не проводилися				
4) метаболізм	Дослідження не проводилися				
5) виведення	Дослідження не проводилися				
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дослідження не проводилися				
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дослідження не проводилися				
4. Токсикологія:					
1) токсичність у разі одноразового введення	Дослідження не проводилися				
2) токсичність у разі повторних введень	Дослідження не проводилися				
3) генотоксичність: in vitro	Дослідження не проводилися				
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Дослідження не проводилися				

4) канцерогенність:	Дослідження не проводилися
довгострокові дослідження	Дослідження не проводилися
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дослідження не проводилися
додаткові дослідження	Дослідження не проводилися
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дослідження не проводилися
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Дослідження не проводилися
ембріотоксичність	Дослідження не проводилися
пренатальна і постнатальна токсичність	Дослідження не проводилися
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дослідження не проводилися
6) місцева переносимість	Дослідження не проводилися
7) додаткові дослідження токсичності:	Дослідження не проводилися
антигенність (утворення антитіл)	Дослідження не проводилися
імунотоксичність	Дослідження не проводилися
дослідження механізмів дії	Дослідження не проводилися
лікарська залежність	Дослідження не проводилися
токсичність метаболітів	Дослідження не проводилися
токсичність домішок	Дослідження не проводилися
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Дослідження не проводилися
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) <u>Михайло ПАСІЧНИК</u> (П. І. Б.)</p>