	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):	BlokMAX® Duo 200 mg\500 mg film-coated tablets
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
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)

(signature)

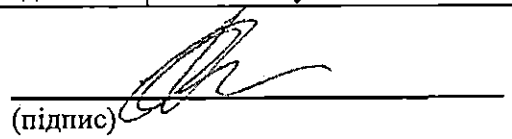
Jelena Lazova, pharm. spec
Head of Regulatory Affairs
ALKALOID AD Skopje

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 Дуо 200 мг + 500 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою
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) однодозова 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
6) 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)

	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):	BlokMAX® Duo 200 mg\500 mg film-coated tablets
2. Applicant	ALKALOID AD Skopje Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, Republic of North Macedonia
3. Manufacturer	ALKALOID AD Skopje Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, 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/Paracetamol 200 mg/500 mg Film-Coated Tablets in Healthy Male Volunteers / Fed State Sponsor Project Number: b2-18-IPt
6. Clinical trial phase	Phase I (Bioequivalence [BE])
7. Clinical trial time frame	From 24-07-2018 to 05-08-2018

8. Countries where the clinical trial was conducted	Republic of North Macedonia
9. Number of persons under study	Planned: 48 Actual: 48
10. Clinical trial purpose and secondary objectives	The objective of this study was to determine the bioequivalence of two different formulations of ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg film-coated tablets after a single oral dose administration under fed conditions.
11. Clinical trial design	The study was a single center, randomized, single dose, laboratory-blinded, 2-treatment, 2-period, 2-sequence, crossover design.
12. Main inclusion criteria	Subjects were eligible to enter the study if they fulfilled the following entry criteria: • Provision of signed and dated ICF. • Healthy male adult subjects aged between 18-55 years, Caucasian race. • Volunteer with a body mass index within 18.5 kg/m2 to 30.0 kg/m2, inclusively. • Non- or ex-smoker; an ex-smoker was defined as someone who completely stopped using nicotine products for at least 180 days prior to the first study drug administration. • Stated willingness to comply with all study procedures and availability for the duration of the study.
13. Medicinal product under study, administration route, efficiency	Ibuprofen 200 mg / Paracetamol 500 mg film-coated tablet Manufacturer: ALKALOID AD Skopje, Blvd. Aleksandar Makedonski 12, 1000 Skopje, Republic of North Macedonia Mode of administration: Oral

14. Comparison medicinal product, dosage, administration route, efficiency	Nurofen® Ultima (ibuprofen / paracetamol) 200 mg / 500 mg film-coated tablet Manufacturer: Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd. Thane Road, Nottingham, Nottinghamshire NG90 2DB, United Kingdom Marketing Authorization Holder: Reckitt Benckiser (Poland) S.A., str. Okunin 1, 05-100 Nowy Dwor Mazowiecki Mode of administration: Oral
15. Concomitant therapy	No concomitant drug therapy was allowed during the study. No concomitant medication intake was reported during the study.
16. Efficacy assessment criteria	Statistical inference of ibuprofen (S) and paracetamol was to be based on a bioequivalence approach using the following standards: • The ratio of geometric LSmeans with corresponding 90% CI calculated from the exponential of the difference between the Test and Reference for the ln-transformed parameters Cmax and AUC0-T were all to be within the 80.00% to 125.00% bioequivalence range. The same criteria was to be applied for ibuprofen (R) and the results were to be presented as supportive evidence of bioequivalence.
17. Safety assessment criteria	Safety was assessed by qualified study staff by evaluating the following: physical examination, reported AEs, clinical laboratory test results, 12-lead ECG and vital signs measurements.
18. Statistical methods	Statistical analysis of Tmax will be based on a non-parametric approach. Statistical analysis of all other pharmacokinetic parameters will be based on an ANOVA model. Two-sided 90% confidence interval of the ratio of geometric LSmeans obtained from the ln-transformed pharmacokinetic parameters will be calculated.

19. Demographic indicators of population under study (gender, age, race, etc.)	Healthy male adult subjects aged between 18-55 years, Caucasian race.
20. Efficacy results	The PK results demonstrate that the geometric LSmean ratios of Cmax and AUC0-T were 95.64% and 98.37%, respectively for ibuprofen (S), 94.70% and 98.88%, respectively for ibuprofen (R) and 102.26% and 101.11%, respectively for paracetamol. For all parameters, the corresponding 90% CIs were included within the range of 80.00% to 125.00%. The results of this study indicate that bioequivalence criteria were met when the Test formulation and the Reference product were administered under fed conditions.
21. Safety results	Based on the results in this study, the following safety conclusions can be made: • Administration of the Test and Reference products to healthy subjects in this study was safe and well tolerated. • No AEs, deaths or SAEs occurred in the study. Also, no subject was withdrawn by the investigator due to an AE (safety reasons). • In general, the subjects showed clinical laboratory values marginally higher or lower than their reference ranges and none were considered CS by the investigator. Furthermore, there were no CS vital signs reported in this study.
22. Conclusion (opinion)	The results presented herein show that the criteria used to assess bioequivalence between the Test and Reference formulations were all fulfilled. The Test to Reference ratio of geometric LSmeans and corresponding 90% CI for Cmax and AUC0-T were within the acceptance range of 80.00 to 125.00%. Therefore, the Test formulation (Ibuprofen 200 mg/ Paracetamol 500 mg film-coated tablet, Alkaloid AD Skopje, Republic of Macedonia) is judged to be bioequivalent to the Reference formulation (Nurofen® Ultima [Ibuprofen/Paracetamol] 200 mg/500 mg film-coated tablet, Reckitt Benckiser

	Healthcare International Ltd., United Kingdom) under fed conditions. Overall, the drugs tested were generally safe and well tolerated by the subjects included in this study.

Applicant (registration certificate holder)

(signature)

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

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 Дуо 200 мг/500 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою
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	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
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, кодований номер клінічного дослідження	Рандомізоване, однодозове, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності Ібупрофен + Парацетамол 200 мг/500 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою у здорових добровольців / в стані ситості Спонсор проекту №: b2-18-IPt
6. Фаза клінічного дослідження	Клінічна фаза I (Біоеквівалентність [BE])
7. Часові рамки клінічного дослідження	з 24-07-2018 до 05-08-2018
8. Країни, де проводилося клінічне дослідження	Республіка Північна Македонія

9. Кількість досліджуваних осіб	заплановано: 48 суб'єктів фактично: 48 суб'єктів
10. Мета клінічного дослідження та вторинні цілі	Завданням цього дослідження було визначити біоеквівалентність двох різних препаратів ібупрофену / парацетамолу 200 мг / 500 мг, вкритих плівковою оболонкою, після прийому одноразової пероральної дози в стані ситості.
11. Дизайн клінічного дослідження	Одноцентрове, рандомізоване, однодозове, лабораторно-сліпе, 2-дозове, 2-періодне, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності.
12. Основні критерії включення	Щоб мати можливість брати участь у дослідженні, суб'єкти повинні були відповідати всім наступним критеріям: • Надати підписану та датовану інформовану згоду (ICF). • Здорові дорослі чоловіки у віці від 18 до 55 років, кавказької раси • Індекс маси тіла (вага/зріст²) в межах від 18,5 до 30,0 кг/м² включно. • Особи, які не курять, або колишні курці, при цьому колишній курець визначається як особа, яка не вживала нікотин/тютюновмісні продукти протягом останніх 180 днів до першого прийому дослідного препарату. • Заявлена готовність дотримуватися всіх процедур дослідження та доступність протягом усього часу дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб введення, ефективність	Ібупрофен 200 мг / Парацетамол 500 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою Виробник: 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 Шлях введення: перорально
14. Порівняння лікарського засобу, дози, спосіб введення, ефективність	Нурофен® Ультима (Ібупрофен/Парацетамол) 200 мг / 500 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою Виробник: Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd. Thane Road, Ноттінгем, Ноттінгемшир NG90 2DB, Великобританія Заявник: Reckitt Benckiser (Польща) S.A., str. Окунін 1, 05-100 Новий Двор Мазовецький Шлях введення: перорально
15. Супутня терапія	Під час дослідження не була дозволена жодна супутня медикаментозна терапія. Під час дослідження не повідомлялося про одночасний прийом ліків.
16. Критерії оцінки ефективності	Статистичний висновок про ібупрофен (S) та парацетамол повинен базуватися на підході до біоеквівалентності з використанням таких стандартів:

	• Співвідношення геометричних середніх значень LS з відповідними 90% CI, розраховане з експоненціальної різниці між випробуванням та еталоном для ln-перетворених параметрів Cmax та AUC0-T, повинно знаходитись у межах 80,00% до 125,00% біоеквівалентності. Ті самі критерії мали застосовуватись для ібупрофену (R), а результати мали бути представлені як підтверджуючий доказ біоеквівалентності.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека оцінювалась кваліфікованим дослідницьким персоналом, оцінюючи наступне: фізичне обстеження, повідомлення про ПР (побічні реакції), результати клінічних лабораторних досліджень, вимірювання ЕКГ на 12 відведень та життєвих показників.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз Tmax базуватиметься на непараметричному підході. Статистичний аналіз усіх інших фармакокінетичних параметрів базуватиметься на моделі ANOVA. Буде розраховано двосторонній 90% довірчий інтервал відношення геометричних значень LS, отриманих з ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів.
19. Демографічні показники популяції, що досліджується (стать, вік, раса тощо)	Здорові дорослі чоловіки у віці від 18 до 55 років, кавказької раси.
20. Результати ефективності	Результати РК демонструють, що геометричні коефіцієнти LS середнього значення Cmax та AUC0-T становили 95,64% та 98,37% відповідно для ібупрофену (S), 94,70% та 98,88% відповідно для ібупрофену (R) та 102,26% та 101,11% відповідно для парацетамолу. Для всіх параметрів відповідні 90% CI були включені в діапазон від 80,00% до 125,00%. Результати цього дослідження вказують на те, що критерії біоеквівалентності були дотримані, коли препарат для випробування та еталонний препарат вводили в умовах годування.
21. Результати дослідження безпеки	На основі результатів цього дослідження можна зробити наступні висновки щодо безпеки: • Введення Тестових та Референтних препаратів здоровим суб'єктам у цьому дослідженні було безпечним і добре переносилось. • У дослідженні не спостерігалося Побічних Реакцій (ПР), смертей або Серьйозніх Побічних Реакцій. Крім того, жоден суб'єкт не був знятий дослідниками через ПР (причини безпеки). • Загалом, у досліджуваних суб'єктів клінічні лабораторні показники були незначно вищими або нижчими, ніж їх референтні діапазони, і жоден із них дослідником не вважався CS. Крім того, у цьому дослідженні не було повідомлено про життєво важливі показники CS.
22. Висновок (думка)	Результати, отримані в ході даного дослідження, показують, що всі критерії, що використовувалися для оцінки біоеквівалентності між тестовим та референтним складом лікарських засобів, були дотримані. Як для ібупрофену, так і для парацетамолу співвідношення випробувань до еталону геометричних значень LS та відповідний 90% довірчий інтервал для Cmax та AUC0-T знаходились у межах прийнятності від 80,00 до 125,00%.

	Отже, тестовий склад (Ібупрофен Парацетамол 200 мг + 500 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, АЛКАЛОЇД АД Скоп'є / ALKALOID AD Skopje, Республіка Північна Македонія / Republic of North Macedonia) вважається біоеквівалентом до еталонної рецептури (Нурофен® Ультима [Ібупрофен/Парацетамол] 200 мг + 500 мг таблетки, вкриті оболонкою, Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd., Великобританія, Великобританія) в умовах ситості. Загалом, випробувані препарати, були загалом безпечними та добре переносились суб'єктами, включеними в це дослідження.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Хваста М.В.
представник заявника
(ім'я, по батькові, прізвище)

	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):	BlokMAX® Duo 200 mg\500 mg film-coated tablets
2. Applicant	ALKALOID AD Skopje Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, Republic of North Macedonia
3. Manufacturer	ALKALOID AD Skopje Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, 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 + Paracetamol 200 mg + 500 mg Film-Coated Tablets in Healthy Male Volunteers under Fasting Conditions Sponsor Project Number: b6-18-IPt
6. Clinical trial phase	Phase I (Bioequivalence [BE])
7. Clinical trial time frame	From 16-01-2019 to 31-01-2019
8. Countries where the clinical trial was conducted	Republic of North Macedonia

9. Number of persons under study	Planned: 48 Actual: 47
10. Clinical trial purpose and secondary objectives	The objective of this study is to determine the bioequivalence of two different formulations of ibuprofen + paracetamol 200 mg + 500 mg film coated tablets after a single oral dose administration under fasting conditions.
11. Clinical trial design	Single center, randomized, single dose, laboratory-blinded, 2-period, 2-sequence, 2-treatment, crossover design.
12. Main inclusion criteria	Subjects were eligible to enter the study if they fulfilled the following entry criteria: • Provision of signed and dated informed consent form (ICF). • Adult volunteers aged between 18-55 years, Caucasian race. • Volunteer with a body mass index (BMI) within 18.5 kg/m2 to 30.0 kg/m2, inclusively. • Non- or ex-smoker; an ex-smoker is defined as someone who completely stopped using nicotine products for at least 180 days prior to the first study drug administration. • Stated willingness to comply with all study procedures and availability for the duration of the study.
13. Medicinal product under study, administration route, efficiency	Ibuprofen + Paracetamol 200 mg + 500 mg film-coated tablets Manufacturer: ALKALOID AD Skopje, Blvd. Aleksandar Makedonski 12, 1000 Skopje, Republic of North Macedonia Mode of administration: Oral
14. Comparison medicinal product, dosage, administration route, efficiency	Nurofen® Ultima 200 mg + 500 mg film-coated tablets

	Manufacturer: Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd. Thane Road, Nottingham, Nottinghamshire NG90 2DB, United Kingdom Marketing Authorization Holder: Reckitt Benckiser (Poland) S.A., str. Okunin 1, 05-100 Nowy Dwor Mazowiecki Mode of administration: Oral
15. Concomitant therapy	No concomitant drug therapy was allowed during the study except one(s) required for the medical management of an AE.
16. Efficacy assessment criteria	Statistical inference of ibuprofen and paracetamol were based on a bioequivalence approach using the following standards: • The ratio of geometric LSmeans with corresponding 90% confidence interval calculated from the exponential of the difference between the Test and Reference for the ln-transformed parameters Cmax and AUC0-T were all to be within the 80.00 to 125.00% bioequivalence range.
17. Safety assessment criteria	Safety was assessed by qualified study staff by evaluating the following: physical examination, reported AEs, clinical laboratory test results, 12-lead ECG and vital signs measurements.
18. Statistical methods	Statistical analysis of Tmax will be based on a non-parametric approach. Statistical analysis of all other PK parameters will be based on an ANOVA model. Two-sided 90% confidence interval of the ratio of geometric LSmeans obtained from the ln transformed PK parameters will be calculated.
19. Demographic indicators of population under study (gender, age, race, etc.)	Healthy adult volunteers aged between 18-55 years, Caucasian race.
20. Efficacy results	The PK results demonstrate that the geometric LSmean ratios of Cmax and AUC0-T were 109.65% and 101.10%, respectively for ibuprofen and 113.90% and 102.56%, respectively for paracetamol.

	For all parameters, the corresponding 90% CIs were included within the range of 80.00% to 125.00%. The results of this study indicate that bioequivalence criteria were met when the Test formulation and the Reference product were administered under fasted conditions.
21. Safety results	Based on the results in this study, the following safety conclusions can be made: • Administration of the Test and Reference products to healthy subjects in this study was safe and well tolerated. • No deaths or SAEs occurred in the study. One subject (2%) was withdrawn from the study due to an AE (pyrexia). • A total of one AE was experienced by 1 of the 48 subjects (2%) who participated in this study. The AE (pyrexia) occurred approximately 7 days after administration of the Test and was not considered drug-related. The AE was considered mild in intensity and was resolved at the end of the study. No AE was reported following administration of the Reference. • In general, the subjects showed clinical laboratory values marginally higher or lower than their reference ranges and none were considered CS by the investigator. Furthermore, 1 subject presented high body temperature values that were reported as an AE (pyrexia).
22. Conclusion (opinion)	The results presented herein show that the criteria used to assess bioequivalence between the Test and Reference formulations were all fulfilled. For both ibuprofen and paracetamol, the Test to Reference ratio of geometric LSmeans and corresponding 90% confidence interval for Cmax and AUC0-T were all within the acceptance range of 80.00 to 125.00%. Therefore, the Test formulation (Ibuprofen Paracetamol 200 mg + 500 mg film-coated tablets, ALKALOID AD Skopje, Republic of North Macedonia) is judged to be bioequivalent to the

	Reference formulation (Nurofen® Ultima 200 mg + 500 mg film-coated tablets, Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd., United Kingdom) under fasting conditions. Overall, the drugs tested were generally safe and well tolerated by the subjects included in this study.

Applicant (registration certificate holder)

(signature)

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

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 Дуо 200 мг + 500 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою
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	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
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, кодований номер клінічного дослідження	Рандомізоване, однодозове, двосторонне перехресне дослідження біоеквівалентності Ібупрофен + Парацетамол 200 мг + 500 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою у здорових добровольців за умов "натщесерце" Спонсор проекту №: b6-18-IPt
6. Фаза клінічного дослідження	Клінічна фаза I (Біоеквівалентність [BE])
7. Часові рамки клінічного дослідження	з 16-01-2019 до 31-01-2019
8. Країни, де проводилося клінічне дослідження	Республіка Північна Македонія

9. Кількість досліджуваних осіб	заплановано: 48 суб'єктів фактично: 47 суб'єктів
10. Мета клінічного дослідження та вторинні цілі	Завданням цього дослідження є визначення біоеквівалентності двох різних препаратів ібупрофену + парацетамолу 200 мг + 500 мг таблеток, вкритих плівковою оболонкою, після одноразового перорального введення в умовах «натщесерце».
11. Дизайн клінічного дослідження	Одноцентрове, рандомізоване, однодозове, лабораторно-сліпе, двоперіодне, двопослідовне, з двома схемами лікування дослідження біоеквівалентності.
12. Основні критерії включення	Щоб мати можливість брати участь у дослідженні, суб'єкти повинні були відповідати всім наступним критеріям: • Надати підписану та датовану інформовану згоду (ICF). • Здорові дорослі чоловіки у віці від 18 до 55 років, кавказької раси • Індекс маси тіла (вага/зріст²) в межах від 18,5 до 30,0 кг/м² включно. • Особи, які не курять, або колишні курці, при цьому колишній курець визначається як особа, яка не вживала нікотин/тютюновмісні продукти протягом останніх 180 днів до першого прийому дослідного препарату. • Заявлена готовність дотримуватися всіх процедур дослідження та доступність протягом усього часу дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб введення, ефективність	БлокМАКС® Дуо 200 мг + 500 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою Виробник: 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 Шлях введення: перорально
14. Порівняння лікарського засобу, дози, спосіб введення, ефективність	Нурофен® Ультима 200 мг + 500 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою Виробник: Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd. Thane Road, Ноттінгем, Ноттінгемшир NG90 2DB, Великобританія Заявник: Reckitt Benckiser (Польща) S.A., str. Окунін 1, 05-100 Новий Двор Мазовецький Шлях введення: перорально
15. Супутня терапія	Під час дослідження не була дозволена жодна супутня медикаментозна терапія, окрім терапії необхідної для лікування ПР (побічних реакцій).
16. Критерії оцінки ефективності	Статистичний висновок про ібупрофен та парацетамол базувався на підході до біоеквівалентності з використанням таких стандартів: • Співвідношення геометричних середніх значень LS з відповідним 90% довірчим інтервалом, розраховане за експоненцією різниці між

	випробуванням та еталоном для ln-перетворених параметрів Cmax та AUC0-T, повинно було знаходитись у межах від 80,00 до 125,00% біоеквівалентності.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека оцінювалась кваліфікованим дослідницьким персоналом, оцінюючи наступне: фізичне обстеження, повідомлення про ПР (побічні реакції), результати клінічних лабораторних досліджень, вимірювання ЕКГ на 12 відведень та життєвих показників.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз Tmax базуватиметься на непараметричному підході. Статистичний аналіз усіх інших параметрів ПК буде базуватися на моделі ANOVA. Буде розраховано двосторонній 90% довірчий інтервал відношення геометричних значень LS, отриманих з ln перетворених параметрів ПК.
19. Демографічні показники популяції, що досліджується (стать, вік, раса тощо)	Здорові дорослі чоловіки у віці від 18 до 55 років, кавказької раси.
20. Результати ефективності	Результати ПК демонструють, що геометричні коефіцієнти LS середнього значення Cmax та AUC0-T становили 109,65% та 101,10% відповідно для ібупрофену та 113,90% та 102,56% відповідно для парацетамолу. Для всіх параметрів відповідні 90% CIs були включені в діапазон від 80,00% до 125,00%. Результати цього дослідження вказують на те, що критерії біоеквівалентності були дотримані під час випробування рецептури і еталонний препарат вводили в умовах «натщесерце».
21. Результати дослідження безпеки	На основі результатів цього дослідження можна зробити наступні висновки щодо безпеки: • Застосування Тестових та Референтних препаратів здоровим суб'єктам у цьому дослідженні було безпечним і добре переносилось. • У дослідженні не спостерігалося смертності та Серйозних Побічних Реакцій. Один суб'єкт (2%) був знятий з дослідження через Побічну Реакцію (пірексія). • Всього одна ПР виникла у 1 із 48 суб'єктів (2%), які брали участь у цьому дослідженні. ПР (пірексія) наступила приблизно через 7 днів після введення тесту і не вважалася пов'язаною з лікарськими засобами. ПР вважали слабкою за ступенем інтенсивності і реакція минула до кінця дослідження. Після введення референтного препарату не повідомлялося про випадки ПР. • Загалом, у учасників дослідження клінічні лабораторні показники були незначно вищими або нижчими від їх референтних діапазонів, і жоден із них не вважався CS дослідником. Крім того, 1 суб'єкт показав високі значення температури тіла, які були повідомлені як ПР (пірексія).
22. Висновок (думка)	Результати, отримані в ході даного дослідження, показують, що всі критерії, що використовуються для оцінки біоеквівалентності між Тестовим та Референтним складом лікарських засобів, були

	дотримані. Як для ібупрофену, так і для парацетамолу співвідношення випробувань до еталону геометричних значень LS та відповідний 90% довірчий інтервал для Cmax та AUC0-T знаходились у межах прийнятності від 80,00 до 125,00%. Отже, тестовий склад (Ібупрофен Парацетамол 200 мг + 500 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, АЛКАЛОЇД АД Скоп'є / ALKALOID AD Skopje, Республіка Північна Македонія / Republic of North Macedonia) вважається біоеквівалентом еталонної рецептури (Нурофен® Ультима 200 мг + 500 мг таблетки, вкриті оболонкою, Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd., Великобританія, Великобританія) в умовах "натщесерце". Загалом, випробувані препарати, були вцілому безпечними та добре переносились суб'єктами, включеними в це дослідження.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Хваста М.В.
представник заявника
(ім'я, по батькові, прізвище)