

## ЗВІТ ПРО ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<b>БРУТАФЛАМ®-60</b> , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг. <b>БРУТАФЛАМ®-90</b> , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг. <b>БРУТАФЛАМ®-120</b> , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 120 мг.				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	о	так	√	ні	якщо ні, обґрунтувати
Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб					
2. Фармакологія:	Не застосовується				
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується				
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується				
3) фармакологія безпеки	Не застосовується				
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується				
3. Фармакокінетика: Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується				
2) всмоктування	Не застосовується				
3) розподіл	Не застосовується				
4) метаболізм	Не застосовується				
5) виведення	Не застосовується				
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується				
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується				
4. Токсикологія: Даний розділ не застосовується, так як заявка була подана як генеричний лікарський засіб					
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується				
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується				
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Не застосовується				
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується				
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	Не застосовується				
короткострокові 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 і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується				
ембріотоксичність	Не застосовується				
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується				
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується				
6) місцева переносимість	Не застосовується				
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується				
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується				
імунотоксичність	Не застосовується				
дослідження механізмів дії	Не застосовується				
лікарська залежність	Не застосовується				
токсичність метаболітів	Не застосовується				
токсичність домішок	Не застосовується				
інше	Не застосовується				

**5. Висновки щодо доклінічного вивчення**

В зв'язку з тим, що даний лікарський засіб є генеричним, тому не потребує проведення ніяких доклінічних досліджень.

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)



### Форма звіту про клінічне випробування

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)</b>	<b>БРУТАФЛАМ®-60</b> , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг. <b>БРУТАФЛАМ®-90</b> , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг <b>БРУТАФЛАМ®-120</b> , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг
<b>2. Заявник</b>	Манкайнд Фарма Лімітед, 208, Окхла Індастріал Естет, Фейс-III Нью-Делі-110020, Індія
<b>3. Виробник</b>	Манкайнд Фарма Лімітед, Юніт-II, Індія
<b>4. Проведені дослідження</b>	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні      якщо ні, обґрунтувати

<b>1) Тип лікарського засобу, реєстрація якого проводилась або планувалась</b>	<b>Генеричний лікарський засіб</b>
<b>5. Повна назва звіту КВ, код КВ</b>	<b>Назва звіту про клінічне випробування:</b> дослідження біоеквівалентності <b>БРУТАФЛАМ®-120</b> , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг компанії Манкайнд Фарма Лімітед, Юніт-II, Індія та <b>АРКОКСІЯ®</b> , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг, компанії Merck Sharp & Dohme Limited, United Kingdom (distributed by MSD SHARP & DOHME GMBH Lindenplatz 185540 Naar, Germany) на здорових дорослих людях в умовах голодування. <b>Код випробування, версія та дата звіту:</b> BE/21/178; версія 00; від 17.08.2021р.
<b>6. Фаза КВ</b>	Дослідження біоеквівалентності
<b>7. Період проведення КВ</b>	Клінічна фаза: з 05.06.2021р. до 25.06.2021р.  Біоаналітична фаза: з 15.07.2021р. до 25.07.2021р.
<b>8. Країни, де проводилось КВ</b>	Індія
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	<b>Кількість запланованих учасників – 40</b> <b>Фактична кількість учасників – 40</b> <b>Кількість учасників, що пройшли дослідження – 39</b>
<b>10. Мета КВ та другорядні цілі</b>	<b>Первинна мета:</b> оцінити біоеквівалентність досліджуваного препарату в порівнянні з референтним препаратом. <b>Вторинна мета:</b> Оцінити безпеку та переносимість досліджуваного препарату в порівнянні з референтним препаратом.

11. Дизайн КВ	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності з двома препаратами, у двох послідовностях та з двома періодами з одноразовою пероральною дозою в умовах голодування.
12. Основні критерії включення	<p><u>До участі у дослідженні розглядались добровольці, які відповідають усім наступним критеріям:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Некурці, особи, які не вживають алкоголь, адекватні, здорові, дорослі люди віком від 18 до 45 років (обидва включно).</li> <li>• Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 (обидва включно).</li> <li>• Стан здоров'я у нормі, визначений анамнезом, під час скринінгу та вимірювань життєвоважливих показників та фізичного огляду під час скринінгу, а також реєстрації кожного періоду дослідження.</li> <li>• Наявність нормальних або клінічно незначущих лабораторних показників, визначених гематологічними, біохімічними дослідженнями та аналізом сечі.</li> <li>• Нормальний або клінічно незначущий запис ЕКГ у 12 відведеннях під час скринінгу.</li> <li>• Утримання від їжі або напоїв, що містять ксантин або його похідні (наприклад, шоколад, чай, кава чи кола), щонайменше за 48 годин до введення дози препарату до останнього відбору зразків у кожному періоді дослідження.</li> <li>• Утримання від вживання грейпфруту або його соку щонайменше за 72 години до введення дози препарату до останнього відбору зразків у кожному періоді дослідження.</li> <li>• Для жінок: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Негативний тест сечі на вагітність під час скринінгу та негативний тест на <math>\beta</math>-ХГЧ у сироватці під час реєстрації кожного періоду дослідження;</li> <li>✓ Жінки з дітородним потенціалом або жінки протягом перших двох років від початку менопаузального синдрому, які утримуються від статевих контактів, або використовують прийнятні методи контролю народжуваності принаймні 15 днів до першого прийому до 15 днів після останньої дози/увесь період дослідження. (Прийнятні методи контролю народжуваності включають бар'єрні методи, такі як діафрагма/презерватив зі сперміцидом або без нього або є хірургічно стерильними (виконана двостороння перев'язка маткових труб, двостороння оваріоектомія або гістеректомія)).</li> </ul> </li> </ul>
13. Досліджуваний	Д: БРУТАФЛАМ®-120, таблетки, вкриті плівковою

лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	оболонкою, по 120 мг Одноразова пероральна доза для однієї таблетки - 120 мг <i>Примітка: Д приймали з 240 ± 2 мл води</i>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<b>Р: АРКОКСІЯ®</b> , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг Одноразова пероральна доза однієї таблетки - 120 мг <i>Примітка: Р приймали з 240 ± 2 мл води</i>
15. Супутня терапія	Обмежень щодо будь-яких ліків, безрецептурних або продуктів рослинного походження дотримувалися відповідно до критеріїв виключення та обмеження. Жоден із суб'єктів не приймав супутніх ліків протягом періоду дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	<b>Первинні фармакокінетичні параметри параметри</b> , такі як $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ ; та <b>вторинні фармакокінетичні параметри</b> , такі як $AUC_{0-\infty}$ , $T_{max}$ , $t_{1/2}$ , $K_{el}$ , $NK_{el}$ , $K_{el\_lower}$ , $K_{el\_upper}$ та Залишкова площа у відсотках ( $AUC_{\%}$ Extrapol_obs), повинні бути розраховані, як визначено в протоколі. Співвідношення та довірчий інтервал для довірчої ймовірності 0,90 геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів досліджуваного препарату до референтного були у діапазоні прийнятних значень 80,00%-125% для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів еторикоксибу для встановлення біоеквівалентності.
17. Критерії оцінки безпеки	Вимірювання життєвоважливих показників (артеріального тиску та частоти пульсу) та загального самопочуття проводили протягом 2 годин до введення дози та через 1, 3, 6, 9 та 13 годин після введення дози під час перебування суб'єктів у дослідницькому центрі протягом кожного періоду дослідження. Температуру тіла суб'єктів необхідно було виміряти протягом 2 годин до введення дози та 13 годин після введення дози під час перебування у дослідницькому центрі. Медичний огляд, вимірювання життєвоважливих показників і самопочуття проводили під час реєстрації від'їзду протягом кожного періоду дослідження, а також під час виникнення будь-яких ПР або під час припинення/виключення суб'єкта з дослідження. Самопочуття та огляд місця введення оцінювали після останнього забору зразків крові у дослідницькому центрі під час кожного періоду дослідження. Також перед забором проби у дослідницькому центрі під час кожного періоду дослідження оцінювали самопочуття.
18. Статистичні	Первинні фармакокінетичні параметри ( $C_{max}$ і $AUC_{0-t}$ ) і

<p><b>методи</b></p>	<p>вторинні фармакокінетичні параметри (<math>AUC_{0-inf}</math>, <math>T_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>K_{el}</math>, <math>NK_{el}</math>, <math>K_{el\_lower}</math>, <math>K_{el\_upper}</math> і <math>AUC\_ \% \text{ Extrap\_obs.}</math>) для еторикоксибу були розраховані з використанням даних концентрації у плазмі за допомогою некомпартментної моделі з використанням програмного забезпечення Phoenix® WinNonlin®, версія 8.3.1 (Certara USA, Inc.).</p> <p>Статистичний аналіз проводили за фармакокінетичними параметрами <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> за допомогою програмного забезпечення для статистичного аналізу SAS® (SAS Institute Inc., США) версії 9.4. Відповідно до процедури двох односторонніх критеріїв Шуірмана щодо біоеквівалентності, дисперсійний аналіз (ANOVA) було проведено на натуральних логарифмічно-трансформованих фармакокінетичних параметрах <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> для еторикоксибу.</p> <p>Було проведено непараметричний аналіз <math>T_{max}</math>, використовуючи знаковий ранговий критерій Вілкоксона.</p>										
<p><b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</b></p>	<p>Демографічні характеристики 39 учасників, які брали участь у дослідженні біоеквівалентності, були такими:</p> <table border="1" data-bbox="595 965 1326 1182"> <thead> <tr> <th>Демографічні характеристики</th> <th>(Середнє ± Стандартне відхилення)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>32,33±5,57</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>160,51±7,80</td> </tr> <tr> <td>Вага (кг)</td> <td>62,98±10,28</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</td> <td>24,40±3,20</td> </tr> </tbody> </table>	Демографічні характеристики	(Середнє ± Стандартне відхилення)	Вік (роки)	32,33±5,57	Зріст (см)	160,51±7,80	Вага (кг)	62,98±10,28	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	24,40±3,20
Демографічні характеристики	(Середнє ± Стандартне відхилення)										
Вік (роки)	32,33±5,57										
Зріст (см)	160,51±7,80										
Вага (кг)	62,98±10,28										
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	24,40±3,20										
<p><b>20. Результати ефективності</b></p>	<p>Довірчі інтервали 90%, розраховані для досліджуваного/референтного геометричних середніх, методом найменших квадратів для <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> логарифмічно перетворених первинних фармакокінетичних параметрів знаходяться у прийнятних межах біоеквівалентності і становлять (106,11%;120,60%) та (95,59%; 105,67%).</p>										
<p><b>21. Результати безпеки</b></p>	<p>Під час дослідження не спостерігалось жодних серйозних побічних реакцій та випадків смертності. Протягом періодів дослідження не повідомлялося про побічні реакції.</p> <p>Під час оцінки безпеки після дослідження була зареєстрована одна побічна реакція. Повідомлена ПР була помірної інтенсивності, і вважається, що зв'язок з суб'єктом для подальшого спостереження був втрачений.</p>										
<p><b>22. Висновок (заключення)</b></p>	<p>Досліджуваний препарат <b>БРУТАФЛАМ®-120</b>, Манкайнд Фарма Лімітед, Юніт-ІІ, Індія виявився біоеквівалентним референтному препарату <b>АРКОКСІЯ®</b>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг, компанії Merck Sharp &amp; Dohme Limited, United Kingdom (distributed by MSD SHARP &amp; DOHME GMBH Lindenplatz 185540 Haar,</p>										

	<p>Germany) на здорових дорослих людях в умовах голодування.</p> <p>Оцінка наявної фармакологічної та токсикологічної документації у літературі сприяє використанню Еторикоксибу таблеток для вказаних клінічних показань. Переваги перевищують ризик прийому при застосуванні з обережністю. Корисні аспекти Еторикоксиб таблеток у клінічній терапії були встановлені за роки використання.</p> <p>У дослідженні Манкайнд не було зареєстровано жодної серйозної побічної реакції. На підставі результатів безпеки було виявлено, що як досліджуваний, так і референтний препарати добре переносяться.</p> <p>Довірчий інтервал для довірчої ймовірності 0,90 (середнє, розраховане методом найменших квадратів) знаходиться у межах біоеквівалентності 80,00-125,00% досліджуваного препарату до референтного для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> Еторикоксибу.</p> <p>Під час здійснення дослідження не спостерігалось несподіваних подій, які можуть спричинити потенційні проблеми під час клінічної терапії.</p>
--	---

Заявник (Власник реєстраційного посвідчення)

 (підпис)  
 (ПІБ)