

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)	<p>ЕВРОФАСТ ФОРТЕ (EUROFAST FORTE), капсули м'які, 600 мг (Міжнародна непатентована назва: ібупрофен)</p>		
2. Заявник	<p>Євро Лайфкер Прайвіт Лімітед, Індія</p>		
3. Виробник	<p>Олів Хелкер, Індія</p>		
4. Проведені дослідження:	•	Так о ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проходила або планується реєстрація	<p>Генеричний лікарський засіб</p>		
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	<p>«Основне, відкрите, рандомізоване, збалансоване, з двома схемами лікування дослідження, у двох періодах, двопослідовне, з разовою пероральною дозою, перехресним дизайном з двома варіантами лікування, біоеквівалентне дослідження ібупрофену 600 мг, м'яких желатинових капсул, виробництва Олів Хелкер, Індія з Бруфен Форте (Ібупрофен), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 600 мг, виробництва Майлан Продактс Лімітед (MULAN PRODUCTS LIMITED), 20 Стейшн Клоуз, Потерз Бар, Хертфордшир, EN61TL, Велика Британія, на здорових дорослих добровольцях натщесерце». Study No.: IU/2018/1566 Звіт 28.05.2019</p>		

6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 8.05.2019 по 16.05.2019
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 34 (32+2 резервні добровольці) фактична: 34 (32+2 резервні добровольці) Фармакокінетичні та статистичні аналізи проводили для двадцяти семи (27) добровольцях.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Мета:</u> порівняти та оцінити біодоступність разової пероральної дози ібупрофену 600 мг капсули м'які, Олів Хелкер, Індія з Бруфен Форте, ібупрофен, 600 мг, таблетки, вкриті півковою оболонкою МАЙЛАН ПРОДАКТС ЛІМІТЕД (MULAN PRODUCTS LIMITED, Велика Британія) на здорових дорослих добровольцях натщесерце». <u>Вторинні цілі:</u> моніторинг безпеки препаратів для суб'єктів дослідження.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, збалансоване, з двома схемами лікування дослідження, у двох періодах, двопослідовне, з разовою пероральною дозою, перехресним дизайном з двома варіантами лікування, біоеквівалентне дослідження на здорових дорослих добровольцях натщесерце.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Готовність дати усвідомлену згоду на участь у дослідженні. 2. Розуміння природи та мети дослідження та готовність виконувати вимоги всієї процедури. 3. Здорові, дорослі, люди-добровольці будь-якої раси у віковому діапазоні від 18 до 45 років. 4. Індекс маси тіла (IMT) $\geq 18,5$ кг / м2 до $\leq 30,0$ кг / м2. 5. Гемоглобін: $\geq 12,0$ гм% (для чоловіків) 6. Відсутність маркерних захворювань на тест на антиген на ВІЛ I & II, HBsAg, HCVAb та P24. 7. Відсутність значних захворювань або клінічно значущих аномальних лабораторних значень під час лабораторних оцінок. 8. Відсутність будь-яких захворювань в анамнезі чи медичному огляді під час обстеження. 9. ЕКГ. 10. Рентген грудної клітки. 11. Некурящі. 12. Негативний дихальний тест на алкоголь при кожній перевірці.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>13. Аналіз сечі, тест на зловживання (барбітурати, бензодіазепіни, опіоїди, кокаїн, канабіноїди та амфетаміни) при кожній перевірці.</p> <p>- Утримання від</p> <ul style="list-style-type: none"> • споживання їжі та напоїв, що містять ксантин (шоколадні цукерки, чай, кава чи кола), споживається щонайменше за 48 годин перед кожного перевіркою та під час внутрішньої фази дослідження. • споживання продуктів, що містять тютюн (гутка або пан масала), щонайменше, за 48 годин до початку дослідження та під час внутрішнього етапу дослідження. • споживання алкоголю щонайменше за 48.00 годин до початку дослідження та під час внутрішнього етапу дослідження. • споживання їжі та напоїв, що містять трейпфрут, трейпфрутові соки / продукти та мак, щонайменше, за 48 годин до початку дослідження та під час внутрішнього етапу дослідження. • будь-яка медикаментозна терапія за рецептом (включаючи аспірин або інші НПЗЗ) протягом двох тижнів і без рецепта (безрецептурні) лікарські засоби або рослинні продукти протягом тижня до отримання першої дози III. <p>- Відсуття здача крові від скринінгу до кінця дослідження.</p> <p>*Примітка: участь у дослідженні приймали тільки чоловіки, жінки планувались, але до даного дослідження не були залучені, тому критерії для включення жінок виключені. Надається тільки ті, що застосовувались.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>ЕВРОФАСТ ФОРТЕ (EUROFAST FORTE), капсули м'які, 600 мг (Міжнародна непатентована назва: ібупрофен)</p> <p>Бруфен Форте, ібупрофен, 600 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (Міжнародна непатентована назва: ібупрофен)</p>
15. Сутьна терапія	відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Біоеквівалентність досліджуваного та референтного препаратів визначали за фармакокінетичними та статистичними параметрами.</p> <p>Фармакокінетика: фармакокінетичні параметри, тобто C_{max}, AUC (0-t), AUC (0-∞), % AUC_{ext}, T_{max}, λ_z (Kel) і t_{1/2} розраховувалися для Ібупрофену для порівняння біодоступності після введення досліджуваних препаратів із даними, наведеними базою.</p> <p>Статистичний: Для статистичного аналізу планувалося включити суб'єктів, які закінчили обидва</p>

періоди дослідження з оцінюваними даними.

17. Критерії оцінки безпеки

Оцінки безпеки були зроблені для всіх суб'єктів, які були включені до дослідження.

Побічним явищем вважали:

- 1) будь-яке погіршення стану суб'єктів (симптоми та ознаки);
- 2) клінічно значущі зміни у вихідних результатах лабораторних досліджень (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі), за необхідності проводять рентген, ЕКГ.

18. Статистичні методи

Статистичний аналіз отриманих фармакокінетичних параметрів проводили із застосуванням статистичного програмного забезпечення RROC GLM, в системі статистичного аналізу (SAS), аналіз дисперсії (ANOVA).

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

Дорослі здорові добровольці, які не палять, будь-якої раси віком від 18 до 45 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30,0 (маса, кг)/(ріст, м)² включно, стан здоров'я яких було підтверджено медичним обстеженням та результатами лабораторних досліджень.

20. Результати ефективності

Фармакокінетичний параметр	Геометричне значення (%CV)	
	Тест формулювання (Т) (n=27)	Референтне формулювання (R) (n=27)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	44.467 (25.61) 45.813 \pm 11.733	44.183 (25.73) 45.647 \pm 11.745
AUC(₀₋₁) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	147.625 (26.63) 152.507 \pm 40.616	160.730 (21.84) 164.423 \pm 35.906
AUC(_{0-∞)}) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	152.352 (29.06) 158.207 \pm 45.967	166.277 (23.95) 170.776 \pm 40.894
%AUC _{exta}	2.386 (74.38) 3.077 \pm 2.288	2.664 (69.46) 3.309 \pm 2.298
K_{el} (λ_z) (1/h)	0.2938 (29.67) 0.3065 \pm 0.0909	0.2818 (26.00) 0.2907 \pm 0.0756
$t_{1/2}$ (h)	2.36 (29.58) 2.46 \pm 0.73	2.46 (25.24) 2.54 \pm 0.64

T_{max} (h) *	0.83 (0.50 - 4.00)		1.50 (0.50 - 4.00)

Фармакокінетичний параметр	Коефіцієнт геометричних значень (%)	90% довірчий інтервал	Внутрішньопредметні %CV
AUC _(0-t) (µg·h/mL)	91.85 %	84.59 % to 99.74 %	17.85 %
AUC _(0-∞) (µg·h/mL)	91.63 %	83.93 % to 100.04 %	19.05 %
C _{max} (µg/mL)	100.96 %	89.91 % to 113.36 %	25.31 %

Фармакокінетичні та статистичні:

Ібупрофен: Довірчі інтервали 90% для AUC (0-t) та C_{max} становили 84,59% до 99,74% і 89,91% до 113,36% відповідно, що знаходяться в межах біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.

На підставі приведених у таблиці результатів, досліджуваний препарат Ібупрофен 600 мг капсули м'які, 600 мг, виробництва Олів Хелскер, Індія та референтний препарат Бруфен Форте, ібупрофен 600 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Майлан Продактс Лімітед (MULAN PRODUCTS LIMITED), є біоеквівалентними (згідно Рекомендацій ЕМА ЄС до вивчення біоеквівалентності, 2010).

21. Результати безпеки

І досліджуваний і референтний препарати добре переносились добровольцями. Впродовж дослідження серйозних побічних явищ не спостерігали.

Всього було повідомлення про одне побічне явище, анафілактична реакція.

Побічне явище мало помірний характер, та було вирішено.

22. Висновок (заключення)

Досліджуваний препарат: Ібупрофен 600 мг (ЄВРОФАСТ ФОРТЕ) капсули м'які 600 мг, виробництва Олів Хелскер, Індія та референтний препарат Бруфен Форте, ібупрофен 600 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Майлан Продактс Лімітед (MULAN PRODUCTS LIMITED), є біоеквівалентними.

(підпис)

Санджів Кумар Бхатта (Д.К.Б.)

Заявник (Євро
Дайфкер
Прайвіт
Лімітед, Індія)



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):	ЄВРОФАСТ ФОРТЕ (EUROFAST FORTE), капсули м'які, 600 мг (Міжнародна непатентована назва: ібупрофен)				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	○	так	●	Ні	якщо ні, обґрунтувати Препарат ЄВРОФАСТ ФОРТЕ (EUROFAST FORTE), капсули м'які, 600 мг (Міжнародна непатентована назва: ібупрофен), генеричний лікарський засіб, виробництва Олів Хелскер, Індія, заявник Євро Лайфкер Прайвіт Лімітед, Індія, подається на державну реєстрацію за типом Заяви та Реєстраційної форми на генеричний лікарський засіб. Виробником не проводились власні доклінічні дослідження у

відповідності до регуляторних вимог ЄС, США та України [1] до матеріалів реєстраційного доосье на генеричні лікарські засоби. Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості діючої речовини: ібупрофен є добре відомими. Беручи до уваги, що зазначена діюча речовина відома більше 20 років та використовується у клінічній практиці більше 15 років, Заявник не надає ніяких додаткових доклінічних досліджень, окрім огляду фармакологічних та токсикологічних властивостей, описаних у наукових літературних джерелах.

2. Фармакологія:

1) первинна фармакодинаміка

2) вторинна фармакодинаміка

3) фармакологія безпеки

4) фармакодинамічні взаємодії	
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	
2) всмоктування	
3) розподіл	
4) метаболізм	
5) виведення	
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	
7) інші фармакокінетичні дослідження	
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	
2) токсичність у разі повторних введень	
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	
додаткові дослідження	

5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	
ембріотоксичність	
пренатальна і постнатальна токсичність	
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	
б) місцева переносимість	
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Препарат ЄВРОФАСТ ФОРТЕ (EUROFAST FORTE), капсули м'які, 600 мг, виробництва Олів Хелскер, Індія, є генеричним лікарським засобом, що доведено проведенням дослідженням:</p> <p>«Основне, відкрите, рандомізоване, збалансоване, з двома схемами лікування дослідження, у двох періодах, двопослідовне, з разовою пероральною дозою, перехресним дизайном з двома варіантами лі-</p>

кування, біоеквівалентне дослідження ібупрофену 600 мг, м'яких желатинових капсул, виробництва Олів Хелскер, Індія з Бруфен Форте (Ібупрофен), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 600 мг, виробництва Майлан Продактс Лімітед (MYLAN PRODUCTS LIMITED), 20 Стейшн Клоуз, Потерз Бар, Хертфордшир, EN61TL, Велика Британія, на здорових дорослих добровольцях натщесерце». Виробником не проводились власні доклінічні дослідження у відповідності до регуляторних вимог ЄС, США та України [1] до матеріалів реєстраційного досяє на генеричні лікарські засоби. Надаємо огляд фармакологічних та токсикологічних властивостей ібупрофену, які описані у наукових літературних джерелах.

Заявник (Євро
Лайфкер
Прайвіт Лімітед,
Індія)

(підпис)

Санджів Кумар Бхагар
(П. І. Б.)

