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):	ІБУПРОФЕН 200, таблетки, вкриті оболонкою, по 200 мг № 20 (10х2), № 50 (10х5) у блістера
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб (процедура: Зміни, що потребують нової реєстрації (додавання нової сил дії) до зареєстрованого лікарського засобу ІБУПРОФЕН 400, таблетки, вкриті оболонкою, по 400 мг (РП UA/18435/01/01 від 11.11.2020 р.)
2) проведені дослідження	так **ні** якщо ні, обґрунтувати Лікарський засіб ІБУПРОФЕН 200, таблетки, вкриті оболонкою, по 200 мг, реєструється як генеричний препарат. В реєстраційному досьє містяться детальні посилання на літературні джерела результатів доклінічних випробувань референтного препарату та препаратів, що містять діючу речовину ібупрофен.
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) _____
(підпис)
Ренський С. О.
(П. І. Б.)

Приватне акціонерне товариство • Україна • Черкаська обл., м. Умань • Код 14181442
Для документів "Технолог" №7

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)	ІБУПРОФЕН 200, таблетки, вкриті оболонкою, по 200 мг № 20 (10х2), № 50 (10х5) у блістера
2. Заявник	ПрАТ «Технолог», Україна
3. Виробник	ПрАТ «Технолог», Україна
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб (процедура: Зміни, що потребують нової реєстрації (додавання нової сил дії) до зареєстрованого лікарського засобу ІБУПРОФЕН 400, таблетки, вкриті оболонкою, по 400 мг (РП UA/18435/01/01 від 11.11.2020 р.)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Порівняльне, рандомізоване, відкрите, збалансоване, перехресне, з двома прийомами, з двома періодами та двома послідовностями, дослідження з вивчення біоеквівалентності лікарського засобу Ібупрофен, таблетки, вкриті оболонкою, по 400 мг, виробництва ПрАТ «Технолог», що знаходиться за адресою Україна, 20300, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8 (Група фармацевтичних компаній «Лекхім) у порівнянні з лікарським засобом Brufen® (Ібупрофен), таблетки по 400 мг, власник РП компанія Mylan Pharma GmbH, що знаходиться за адресою Турмштрассе 24, Тауер 4, 6312 Штайнгаузен, Швейцарія, при прийомі нормальними, здоровими, повнолітніми добровольцями натще одноразової дози кожного з порівнюваних препаратів, код ARL/19/104. Randomized, Open Label, Balanced, Two Treatment, Two period, Two Sequence, Single Dose, Crossover Bioequivalence Study of Ibuprofen Coated Tablets, 400 mg of Technolog Private Joint Stock Company 8, Stara Prorizna Street, Uman city, Cherkassy region, 20300 Ukraine. (Group of Pharmaceutical Companies Lekhim) With Brufen® (Ibuprofen) Tablets 400mg of Mylan Pharma GmbH Turmstrasse 24, Tower 4, 6312 Steinhausen Switzerland, in Normal, Healthy, Adult, Human Subjects Under Fasting Conditions, код ARL/19/104
6. Фаза клінічного випробування	I фаза: дослідження біоеквівалентності

7. Період проведення клінічного випробування	Клінічне: I період 01 серпня 2019 р. – 03 серпня 2019 р. II період 12 серпня 2019 р. – 14 серпня 2019 р. Біоаналітичне: Дата початку аналізу: 19 серпня 2019 року Дата завершення аналізу: 30 серпня 2019 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 28 Фактична: Отримали дозування: I період 28 II період 24 Завершили дослідження: 24 Включено в статистичний аналіз AUC: 24 Включено в статистичний аналіз C_{max}: 2420
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: Оцінка біоеквівалентності лікарських препаратів Ібупрофен 400, таблетки, вкриті оболонкою, по 400 мг, виробництва ПрАТ «Технолог», Україна і Бруфен, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг (Brufen® (Ibuprofen) Tablets 400 mg), власник РП Mylan Pharma GmbH, Швейцарія, при одноразовому прийомі натще здоровими добровольцями. Вторинні цілі: оцінка безпеки та переносимості одноразової дози кожного з досліджуваних препаратів при одноразовому прийомі натще
11. Дизайн клінічного випробування	Порівняльне, рандомізоване, перехрестне з двома періодами і двома послідовностями дослідження по вивченню біоеквівалентності при прийомі здоровими добровольцями натще одноразової дози кожного з порівнювальних препаратів, з «осліпленням» аналітичного етапу дослідження
12. Основні критерії включення	1. Чоловіки та невагітні жінки віком від 18 до 45 років, включно. 2. Індекс маси тіла в межах (18,5-30) кг/м^2. 3. Суб'єкти з нормальними висновками, визначеними базовою історією, фізичні обстеження та дослідження життєво важливих ознак (артеріальний тиск, пульс, дихання швидкість і температура тіла). 4. Суб'єкти з клінічно прийнятними висновками, визначеними гемограмою, біохімією крові, аналізом сечі, ЕКГ та рентгеном грудної клітки (якщо вони зроблені). 5. Готовність дотримуватися вимог протоколу, особливо утримуватись від продуктів харчування або напоїв (шоколадні цукерки, чай, кава або кола), що містять ксантини, або соку грейпфрута, будь-яких алкогольних продуктів, вживання тютюнові вироби за 48 годин від початку прийому препарату і до останнього забору зразка крові, дотримання режиму їжі, рідини. 6. Відсутній діагноз алкоголізм в анамнезі.

	7. В історії відсутня інформація про зловживання наркотиками (бензодіазепіни та барбітурати) протягом останнього місяць та інших нелегальних наркотиків (додаток В) за останні 6 місяців. 8. Будуть включені некурящі та колишні курці (Колишні курці - це хтось повністю припинив палити щонайменше на 3 місяці).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ІБУПРОФЕН 400, таблетки, вкриті оболонкою, по 400 мг, виробник ПрАТ «Технолог», Україна внутрішньо
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Бруфен, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг (Brufen® (Ibuprofen) Tablets 400 mg), власник РП Mylan Pharma GmbH, Швейцарія внутрішньо
15. Супутня терапія	Відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність препаратів, що оцінюється шляхом порівняння основних (C_{max} і AUC_{0-t}) і додаткових фармакокінетичних параметрів ібупрофену
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки базувалась на медичному огляді побічних реакцій, результатах фізикального обстеження, ЕКГ, запису загального обстеження та клінічних лабораторних тестів
18. Статистичні методи	Дисперсний аналіз (ANOVA) проводили для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} на рівні α 0,05 для Ібупрофену. Аналіз дисперсійної моделі також включав послідовність, суб'єкти, вкладені в послідовність, період та лікування як фактори. Довірчий інтервал 90% для співвідношення геометричних засобів для log трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} для Ібупрофену обрахований за допомогою програмного забезпечення SAS® (версія 9.2).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік: 32,61±5,24 років Стать: чоловіки Ріст: 1,66±0,07 м Індекс маси тіла: 22,74±2,63 кг/м^2
20. Результати ефективності	Дослідження по оцінці біоеквівалентності генеричного препарату Ібупрофен 400, таблетки, вкриті оболонкою, по 400 мг і референтного препарату Бруфен, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг, показали, що після прийому натще середнє значення основних констант фармакокінетики ібупрофену склали: C_{max} (нг/мл) – 35106.321±7723.743 і 34266.087±9141.797 відповідно; $AUC_{(0-t)}$ (нг год/мл) – 139573.191±48993.735 і 132554.673±34826.815 нг·год/мл відповідно; $AUC_{(0-inf)}$ (нг год/мл) – 142498.908 ± 49428.691 і 136693.749 ± 36463.154 нг·год/мл відповідно;

	t_{max} - 1.750 (0.670 - 4.500) і 1.875 (0.670 - 4.500) відповідно. Середнє значення додаткових констант фармакокінетики ібупрофену після прийому препаратів мали близькі значення. Межі 90 % довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх сукупностей значень C_{max} і AUC_{0-t} для генеричного і референтного препаратів склали відповідно 94,9355÷116,5775 % і 96,9575÷112,4327 %. Отримані результати відповідають критерію біоеквівалентності 80,00-125,00% для C_{max} і AUC_{0-t}.
21. Результати безпеки	В даному дослідженні зареєстровано один випадок виникнення ПР (блювота) у добровольця з рандомізаційним номером 15. Дана ПР класифікована як несерйозна, передбачувана, взаємозв'язок з прийомом препарату – ймовірний, терапія – не проводилась.
22. Висновок (заключення)	Дослідження по оцінці біоеквівалентності препаратів Ібупрофен 400, таблетки, вкриті оболонкою, по 400 мг, виробництва ПрАТ «Технолог», Україна і Бруфен, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг (Brufen® (Ibuprofen) Tablets 400 mg), власник РП Mylan Pharma GmbH, Швейцарія, показали: межі 90 % довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх сукупностей значень C_{max} і AUC_{0-t} для генеричного і референтного препаратів склали відповідно 94,9355÷116,5775 % і 96,9575÷112,4327 %. Отримані результати відповідають критерію біоеквівалентності 80,00-125,00% для C_{max} і AUC_{0-t}. Результати аналізу C_{max} і AUC_{0-t} показують, що препарат Ібупрофен 400, таблетки, вкриті оболонкою, по 400 мг, являється біоеквівалентним препарату Бруфен, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг. Аналіз результатів обстеження 28 здорових добровольці в ході проведення дослідження свідчить про порівнювану переносимість однократного застосування генеричного та референтного препаратів. Так як метою даного дослідження було вивчення біоеквівалентності генеричного та референтного препаратів, а також оцінка переносимості одноразової дози препаратів, проведення оцінки співвідношення «користь-ризик» не є доцільним

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Ренський С. О.

(П. І. Б.)

Приватне акціонерне товариство • Україна • Черкаська обл. • м. Умань • Для документів "Технолог" №5 код 14181442