

1

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 Б. Браун/IBUPROFEN B. BRAUN
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
2) проведені дослідження так х ні якщо ні, обґрунтувати	
Інформація з даних доклінічних досліджень базується на бібліографічному огляді доклінічної інформації, наявної в науковій літературі, завдяки широкому використанню діючих речовин та на тому, що вони є добре відомими діючими речовинами.	
2. Фармакологія:	Див. розділ 2 (Фармакологія) «Огляд доклінічних даних»
1) первинна фармакодинаміка	Див. розділ 2.1 (Дослідження основних фармакодинамічних ефектів) модуля 2.4 (Огляд даних доклінічних досліджень).
2) вторинна фармакодинаміка	Див. розділ 2.2 (Вторинна фармакодинаміка) модуля 2.4 (Огляд даних доклінічних досліджень).
3) фармакологія безпеки	Див. розділ 2.3 (Дослідження фармакологічної безпеки) модуля 2.4 (Огляд даних до клінічних досліджень).
4) фармакодинамічні взаємодії	Див. розділ 2.4 (Фармакодинамічна взаємодія лікарських засобів) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).
3. Фармакокінетика:	Див. розділ 3 (Фармакокінетика) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не представлено
2) всмоктування	Див. розділ 3.1 (Всмоктування) Модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).

3) розподіл	Див. розділ 3.2 (Розподіл) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).
4) метаболізм	Див. розділ 3.3 (Метаболізм) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).
5) виведення	Див. розділ 3.4 (Виведення) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Див. розділ 6 (Фармакокінетичні лікарські взаємодії) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не представлено
4. Токсикологія:	Див. розділ 4 (Токсикологія) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних)
1) токсичність у разі одноразового введення	Див. розділ 4.1 (Токсичність у разі одноразового введення) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).
2) токсичність у разі повторних введень	Див. розділ 4.2 (Токсичність у разі повторних введень) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).
3) генотоксичність: in vitro	Див. розділ 4.3.1 (Генотоксичність. Результати досліджень in vitro) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Див. розділ 4.3.1 (Генотоксичність. Результати досліджень in vivo) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).
4) канцерогенність:	Див. розділ 4.4 (Канцерогенність) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).
довгострокові дослідження	Див. розділ 4.4 (Канцерогенність) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Див. розділ 4.4 (Канцерогенність) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).
додаткові дослідження	Див. розділ 4.4 (Канцерогенність) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Див. розділ 4.5 (Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).

вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Див. розділ 4.5 (Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).
ембріотоксичність	Див. розділ 4.5 (Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).
пренатальна і постнатальна токсичність	Див. розділ 4.5 (Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).
дослідження, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Див. розділ 4.5 (Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).
б) місцева переносимість	Див. розділ 4.6 (Місцева переносимість) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних)
7) додаткові дослідження токсичності:	Див. розділ 4.7 (Додаткові дослідження токсичності) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).
антигенність (утворення антитіл)	Не представлено
імунотоксичність	Не представлено
дослідження механізмів дії	Не представлено
лікарська залежність	Не представлено
токсичність метаболітів	Не представлено
токсичність домішок	Не представлено
інше	Не представлено
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Див. розділ 5 (Комплексний огляд і висновки) модуля 2.4 (Огляд доклінічних даних).

Заявник (власник реєстраційного посвідчення) _____

Шачевський А.Б.



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 Б. Браун
2. Заявник	Б. Браун Мельзунген АГ, Німеччина
3. Виробник	Б. Браун Медікал СА, Іспанія Карретера де Террасса 121, 08191 Рубі (Барселона), Іспанія
4. Проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	"Рандомізоване, відкрите, перехресне клінічне дослідження біоеквівалентності нової лікарської форми ібупрофену аргінату в порівнянні зі стандартним пероральним ібупрофеном аргініном після одноразового прийому здоровими добровольцями натщесерце" (код EudraCT: 2013-004877-28 і код протоколу FMLD-FEBE-24).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I Клінічне дослідження
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 17 січня 2014 року Дата завершення дослідження: 04 лютого 2014 року

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія
9. Кількість досліджуваних	за планом: 24 фактично: 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити відносну біодоступність досліджуваного препарату порівняно з комерційним препаратом та продемонструвати їх біоеквівалентність відповідно до критеріїв органів охорони здоров'я. Додатково буде оцінено безпеку та переносимість двох препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Клінічне дослідження I фази, однодозове, відкрите, рандомізоване, з класичним перехресним дизайном та сліпим визначенням концентрацій препаратів ібупрофену в плазмі крові людини.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі, які відповідають критеріям відбору: <ul style="list-style-type: none"> • Здорові чоловіки та жінки. Вік від 18 до 55 років. • Індекс маси тіла від 18,5 до 30. • Не палять, не зловживають алкоголем або наркотиками в анамнезі. • Не приймають медикаменти (жінкам дозволяється приймати контрацептиви). • Письмова інформована згода суб'єкта.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ібупрофен (аргінат) 600 мг/6 мл концентрат для розчину для інфузій
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Еспідіфен 600 мг гранули для розчину для перорального застосування (Ібупрофен (аргінін) 600 мг гранули)
15. Супутня терапія	Під час дослідження учасники не повинні були приймати жодних супутніх препаратів, за винятком симптоматичного лікування препаратами, що не взаємодіють з ібупрофеном. У випадку, якщо супутній прийом ліків ставав необхідним, це повинно було бути задокументовано в CRF.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Критерії клінічної оцінки. Біодоступність та фармакокінетичні параметри. • Проведення дослідження • Опис методів оцінки відповіді: <ul style="list-style-type: none"> ○ Контроль якості, моніторинг ○ Лабораторні визначення. ○ Процедури збору клінічних даних (вимірювання АТ, ЧСС та ЕКГ)

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Аналітичне визначення енантіомерів ібупрофену
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> ● Мінімальна інформація, яку необхідно вказати ● Критерії встановлюваності ● Процедури звітування про серйозні та непередбачувані побічні реакції ● Загальні та спеціальні правила для дослідників
18. Статистичні методи	<p>Кінетичний аналіз даних для ібупрофену (аргінату) внутрішньовенно проводили згідно з некомпартментною моделлю. На основі цього наближення з термінальних точок кривої "концентрація-час" розраховували константу елімінації, AUC і кліренс, а також безпосередньо отримували дані T_{max} і C_{max}. Для R-ібупрофену та S-ібупрофену спостерігався ефект послідовності для C_{max}, а для S-ібупрофену — також ефект лікування та періоду для AUC.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Досліджувана популяція ● Демографічні дані та базові характеристики ● Фармакокінетичні дані ● Несприятливі події ● Інші дані безпеки
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<ul style="list-style-type: none"> ● Стать: чоловіки та жінки. ● Раса: європеїдна та негроїдна. Переважно учасники європеїдної раси брали участь у дослідженні. ● Вік: від 19 до 52 років. Середній вік всіх учасників становив 25 років. ● Вага: від 19 до 52 років. Середній вік всіх учасників становив 25 років. ● Зріст: 1,59 м – 1,94 м. Середній зріст становив 1,75 м. ● Індекс маси тіла: від 19,0 кг до 29,9 кг. Середнє значення 23,2 кг.
20. Результати ефективності	<p>Було продемонстровано, що ібупрофен (аргінат) в/в є біоеквівалентним Еспідіфену® для обох енантіомерів (R-ібупрофену та S-ібупрофену), оскільки 90% довірчі інтервали для AUC та C_{max} ібупрофену знаходяться в межах 80,00 - 125,00.</p>
21. Результати безпеки	<p>Не було виявлено серйозних побічних реакцій або значних аналітичних змін, пов'язаних з деякими з двох досліджуваних препаратів. Жодних клінічно значущих відхилень у лабораторних показниках, показниках життєдіяльності або ЕКГ при застосуванні Ібупрофену ІV Фармалідера або Еспідіфену® не було виявлено. Таким чином, можна зробити висновок, що профілі безпеки та переносимості є подібними для обох препаратів.</p>

22. Висновок (заключення)

1. Фармакокінетичні параметри двох препаратів ібупрофену, отримані в цьому дослідженні, подібні до тих, що вже опубліковані в літературі.
2. Було продемонстровано, що ібупрофен (аргінат) в/в є біоеквівалентним Еспідіфену® пероральному при застосуванні у разовій дозі 600 мг.
3. Загальна частота небажаних явищ, а також профіль безпеки були порівнянними між двома препаратами.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


_____ (П. І. Б.)
_____ (П. І. Б.)