

Annex 29 to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products Submitted for the State Registration (Re-registration) and for Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (item 4 of section IV)

REPORT
about a preclinical trial

1. The name of medicinal product (if available - registration certificate number):	IBUPROFEN-MB
1) type of medicinal product for which registration has been conducted or planned	Generic drug.
2) conducted studies	yes <u>NO</u> if no justify The product meets the requirements of a generic medicinal products as defined in Article 10.1 (a) (iii) of Directive 2001/83/EC as amended since it has the same qualitative and quantitative composition of the active substance with referent product, the same dosage form with referent product, no preclinical studies were performed.
2. Pharmacology:	NA
1) primary pharmacodynamics	NA
2) secondary pharmacodynamics	NA
3) safety pharmacology	NA
4) pharmacodynamics interactions	NA
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	NA

2) absorption	NA
3) distribution	NA
4) metabolism	NA
5) elimination	NA
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	NA
7) other pharmacokinetic studies	NA
4. Toxicology:	
1) single dose toxicity	NA
2) repeated dose toxicity	NA
3) genotoxicity: in vitro	NA
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	NA
4) cancerogenicity:	NA
Long-term studies	NA
Short-term studies or medium-term studies	NA
Additional studies	NA
5) reproductive and developmental toxicity:	NA
Effect on fertility and early embryonal development	NA
embryotoxicity	NA
Prenatal and postnatal toxicity	NA
Studies where the product is administered to offspring (immature animals) and/or remote effect is estimated	NA

6) local tolerability	NA
7) additional toxicity studies:	NA
antigenicity (formation of antibodies)	NA
immunotoxicity	NA
Study of mechanisms of action	NA
Drug dependence	NA
Metabolite toxicity	NA
impurity toxicity	NA
other	NA
5. Conclusions regarding preclinical study	The medicinal product that we are applying for the registration certificate is a generic medicinal product equivalent to the medicinal product Brufen tablets 200 mg and 400 mg, which has a current registration by Mylan Products Ltd., United Kingdom, and has the same qualitative and quantitative composition of the active substance for the corresponding dosage as the reference medicinal product.

Applicant (marketing authorization holder)



(signature)

FedKiv Kateryna

(Name)

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-МБ
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб.
2) проведені дослідження	так <u>Ні</u> якщо ні, обґрунтувати Лікарський засіб відповідає вимогам щодо генеричного лікарського засобу, як зазначено у статті 10.1 (а) (iii) Директиви 2001/83 / ЄС зі змінами, оскільки він має однаковий якісний та кількісний склад активних речовин, що й референтний лікарський засіб, однакову форму дозування, що й у референтного лікарського засобу, доклінічні дослідження не проводились.
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:	

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:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується
3) генотоксичність: in vitro	Не застосовується
in vivo (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
б) 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	Лікарський засіб, який ми подаємо для отримання реєстраційного посвідчення є генеричним лікарським засобом еквівалентним лікарському засобу Бруфен таблетки 200 мг та 400 мг, що має актуальну реєстрацію компанією Mylan Products Ltd., Сполучене Королівство, і має такої самий якісний та кількісний склад активної речовини для відповідного дозування, що й референтний лікарський засіб.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

Федуків Катерина

(П. І. Б.)

Annex 30

to the Order of expert evaluation conduction of registration materials on medicinal products submitted to state registration (re-registration), as well as expert evaluation of materials on making amendments to registration materials during validity term of Registration Certificate (point 4 section IV)

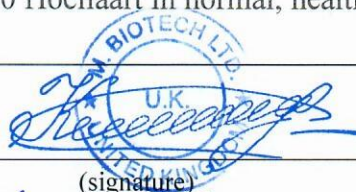
**REPORT
on clinical trial
No.1**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	IBUPROFEN-MB
2. Applicant	M.BIOTECH LIMITED Gladstone House, 77-79 High Street, Egham TW20 9HY, Surrey, United Kingdom
3. Manufacturer	STRIDES PHARMA SCIENCE LIMITED № 36/7, Suragajakkanahalli, Indlavadi Cross, Anekal Taluk, Bengaluru, Karnataka 562106, India
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic drug.
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	P-71621 Version:00 An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-sequence, two-period, single dose, two-way crossover, oral bioequivalence study of Ibuprofen 600mg Tablets of Strides Pharma Science Ltd, India, comparing with that of Brufen Forte 600 mg tablet of Mylan EPD SPRL/BVBA, Terhulpesteenweg, 6A, B-1560 Hoeilaart in normal, healthy, adult, human subjects under fasting conditions.
6. Clinical trial phase	Bioequivalence, Fasting Conditions

7. Period of clinical trial conduction	Period I: 16/02/2022 - 18/02/2022 Period II: 19/02/2022 - 21/02/2022
8. Countries where clinical trial has been conducted	QPS Bioserve India Pvt Limited Plot No 47, IDA Balanagar, Telangana, Hyderabad – 500037, India
9. Number of enrolled population	Planned: 36 Data for 35 subjects were complete.
10. Aim and secondary goals of clinical trial	To assess the bioequivalence of Ibuprofen 600 mg Tablets of Strides Pharma Science Ltd, India, comparing with that of Brufen Forte 600 mg tablet of Mylan EPD SPRL/BVBA, Terhulpesteenweg, 6A, B-1560 Hoeilaart in normal, healthy, adult, human subjects under fasting conditions. Secondary: To monitor and assess safety and tolerability of the Test Product in comparison with the Reference Product.
11. Design of clinical trial	An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-sequence, two-period, single dose, two-way crossover, oral bioequivalence study in normal, healthy, adult, human subjects under fasting conditions.
12. Main criteria for enrollment	Healthy, adult, male subjects, aged from 18 to 45 years.
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	Ibuprofen 600mg Tablets 1 x Ibuprofen 600mg Tablets (Administered with about 240 ml of water)
14. Reference product, dose, method of administration, strength	Brufen Forte 600 mg tablet 1 x Brufen Forte 600 mg tablet (Administered with about 240 ml of water)
15. Concurrent therapy	Not Applicable
16. Criteria for efficiency assessment	The 90% parametric confidence intervals were conducted for the ratios of the means of log-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ for the test and reference products. Bioequivalence was to be conducted if 90 % confidence interval for the ratio estimate of log-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ of test and reference formulations falls within the acceptance limits of 80.00-125.00 % with respect to Ibuprofen.
17. Criteria for safety assessment	Safety of subjects was evaluated by clinical examination (before check-in and before check out and at the last ambulatory sample in each period) and by measuring vital signs and by monitoring clinical adverse events during each period.

18. Statistical methods	ANOVA was performed on ln-transformed pharmacokinetic parameters for C_{max} , AUC_t . 90% confidence interval for the difference of the least-square means of the logarithmic transformed values of C_{max} and AUC_t at 5 % level of significance should be between 80.00% and 125.00% to meet bioequivalence criteria for Ibuprofen.
19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)	Male, healthy subjects. Mean age (yrs): 30.5; max age (yrs): 42; min age (yrs): 19. Mean height (cm): 167; max height (cm): 179.6; min height (cm): 156.1. Mean weight (kg): 68.7; max height (cm): 88.2; min height (cm): 52.6.
20. Results of efficiency	Pharmacokinetic Results: T/R Ratio (%) $AUC_{0-\infty}$ = 99.95 T/R Ratio (%) AUC_{0-t} = 99.70 T/R Ratio C_{max} = 95.58
21. Results of safety	There were no adverse events reported in this study.
22. Conclusion (assesment)	Based on the analysis, it has been concluded that the Test Product (T) Ibuprofen 600mg Tablets of Strides Pharma Science Ltd, India is bioequivalent with the Reference Product (R) Brufen Forte 600 mg tablet of Mylan EPD SPRL/BVBA, Terhulpsesteenweg, 6A, B-1560 Hoeilaart in normal, healthy, adult, human subjects under fasting conditions.

Applicant
(Registration
Certificate holder)



Fedkiv Kateryna
(surname, name, father's name)

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)

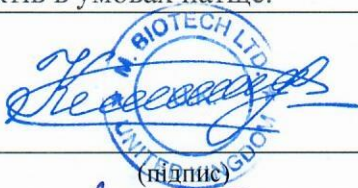
ЗВІТ
про клінічне випробування
№1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІБУПРОФЕН-МБ
2. Заявник	М.БІОТЕК ЛІМІТЕД Гледстоун Хауз, 77-79 Хай Стріт, Егам ТВ20 9ГИ, Суррей, Велика Британія
3. Виробник	СТРАЙДС ФАРМА САЙЕНС ЛІМІТЕД № 36/7, Сурагаджакканахаллі, Індлаваді Кросс, Анекал Талук, Бангалор, Карнатака 562106, Індія
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заява на генеричний лікарський засіб.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	P-71621 Версія:00 Відкрите, збалансоване, рандомізоване, дворазове, двопослідовне, двоперіодне, одноступене, двоперехресне дослідження біоеквівалентності лікарського засобу Ібупрофен таблетки 600 мг компанії Страйдс Фарма Сайенс Лтд, Індія в порівнянні з Бруфен Форте таблетки 600 мг компанії Mylan EPD SPRL/BVBA, Terhulpsesteenweg, 6A, B-1560 Hoeilaart у нормальних, здорових, дорослих суб'єктів в умовах натще.

6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність, умови натще
7. Період проведення клінічного випробування	Період I: 16/02/2022 по 18/02/2022 Період II: 19/02/2022 по 21/02/2022
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	QPS Bioserve India Pvt Limited Plot No 47, IDA Balanagar, Telangana, Hyderabad – 500037, India
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 36 Дані для 35 суб'єктів були завершені.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити біоеквівалентність Ібупрофен таблетки 600 мг компанії Страйде Фарма Сайенс Лтд, Індія в порівнянні з Бруфен Форте таблетки 600 мг компанії Mylan EPD SPRL/BVBA, Terhulpesteenweg, 6A, B-1560 Hoeilaart у нормальних, здорових, дорослих суб'єктів в умовах натще. Безпека: моніторинг, оцінка безпеки та переносимості досліджуваного препарату порівняно з препаратом порівняння.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, дворазове, двопослідовне, двоперіодне, однодозове, двоперехресне дослідження біоеквівалентності у нормальних, здорових, дорослих суб'єктів в умовах натще.
12. Основні критерії включення	Здорові, дорослі суб'єкти чоловічої статі, віком від 18 до 45 років.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ібупрофен таблетки 600 мг 1 x Ібупрофен таблетки 600 мг (Запивають приблизно 240 мл води)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Бруфен Форте таблетки 600 мг 1 x Бруфен Форте таблетки 600 мг (Запивають приблизно 240 мл води)
15. Супутня терапія	Не застосовується

16. Критерії оцінки ефективності	90% параметричні довірчі інтервали проводили для співвідношень середніх значень логарифмічних фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ для досліджуваного та референтного препаратів. Біоеквівалентність слід проводити, якщо 90% довірчий інтервал для оцінки співвідношення логарифмічних трансформованих C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ досліджуваного препарату та референтного препарату потрапляє в допустимі межі 80,00-125,00% для ібупрофену.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку суб'єктів оцінювали шляхом клінічного обстеження (перед реєстрацією та перед випискою та під час останньої амбулаторної проби в кожному періоді), а також шляхом вимірювання життєво важливих ознак і моніторингу клінічних побічних явищ протягом кожного періоду.
18. Статистичні методи	ANOVA проводили для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів для C_{max} , AUC_t . 90% довірчий інтервал для різниці середніх квадратичних логарифмічних перетворених значень C_{max} і AUC_t при 5% рівні значущості повинен бути між 80,00% і 125,00%, щоб відповідати критеріям біоеквівалентності для ібупрофену.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові суб'єкти чоловічої статі. Середній вік (років): 30,5; максимальний вік (років): 42; мінімальний вік (років): 19. Середній зріст (см): 167; максимальний зріст (см): 179,6; мінімальний зріст (см): 156,1. Середня вага (кг): 68,7; максимальна висота (см): 88,2; мінімальна висота (см): 52,6.
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати: T/R відношення (%) $AUC_{0-\infty}$ = 99,95 T/R відношення (%) AUC_{0-t} = 99,70 T/R відношення (%) C_{max} = 95,58
21. Результати безпеки	В цьому дослідженні не було зареєстровано побічних ефектів.
22. Висновок (заключення)	На основі аналізу було зроблено висновок, що досліджуваний препарат (Т) Ібупрофен таблетки 600 мг компанії Страйдс Фарма Сайенс Лтд, Індія є біоеквівалентним референтному препарату (Р) Бруфен Форте таблетки 600 мг Mylan EPD SPRL/BVBA, Terhulpesteenweg, 6A, B-1560 Hoeselaart у нормальних, здорових, дорослих суб'єктів в умовах натще.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



 Федьків Катерина
 (П. І. Б.)