

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	БАКЛОФЕН Таблетки по 10 мг, по 20 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати не застосовується для генеричного лікарського засобу
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	---

Директор ТОВ «Аміла Хелс Кеа»

Уповноважений представник заявника
(власника реєстраційного посвідчення) в
Україні



Н.В.Томар

5

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	БАКЛОФЕН Таблетки по 10 мг, по 20 мг
2. Заявник	ТОВ «Аміла Хелс Кеа», Україна
3. Виробник	Рубікон Рісерч Пвт. Лтд, Індія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	A randomized, balanced, open label, two treatment, two period, two sequence, single oral dose, crossover, pivotal, bioequivalence study of Baclofen Tablets USP 20mg (Test Product) manufactured by Rubicon Research Pvt. Ltd., India with Baclofen Tablet USP 20 mg (Reference Product) of IVAX Sub Teva Pharms, USA in healthy adult human subjects under fed condition (CLCD-078-14)
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності (доза 20 мг)
7. Період проведення клінічного випробування	24.03.2015 – 02.04.2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 36 фактична: 33
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Демонстрація біоеквівалентності одноразової пероральної дози баклофену в таблетках 20 мг виробництва Rubicon Research Pvt. Ltd., Індія з одноразовою пероральною дозою Baclofen Tablet USP 20 мг (референтний препарат) від IVAX Sub Teva Pharms, США у здорових дорослих людей після прийому їжі. Оцінка безпеки та переносимості одноразової дози баклофену 20 мг в таблетках.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, збалансоване, відкрите, з двома курсами лікування, двоперіодне, двопослідовне перехресне, базове дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози після прийому їжі за участю здорових дорослих обох статей Перший період – 24.03.2015 Другий період – 31.03.2015
12. Основні критерії включення	Здорові люди обох статей від 18 до 45 років включно, з ІМТ від 18,5 до 24.99 кг/м ² , обидва включно, з вагою не менше 50 кг для чоловіків та не менше 45 кг для жінок, які не курять та не вживають алкоголю, з відсутніми серйозними

	захворюваннями або клінічно значущими патологіями та негативними маркерами ВІЛ 1 і 2, гепатитів В та С, сифілісу. Чоловіки та жінки фертильного віку повинні використовувати два прийнятні методи контрацепції з моменту скринінгу і протягом усього дослідження. Жінки у постменопаузі протягом щонайменше 1 року або хірургічно стерильні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Baclofen Tablets USP 20 mg (Rubicon Research Pvt. Ltd., Індія) 1 таблетка містить 20 мг баклофену Для перорального застосування
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Baclofen Tablets USP 20 mg (IVAX Sub Teva Pharms, США) 1 таблетка містить 20 мг баклофену Для перорального застосування
15. Супутня терапія	----
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні параметри C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, T_{max} , $t_{1/2}$, K_{el} та екстрапольований $AUC\%$ (залишкова площа). Розрахований 90% довірчий інтервал (ДІ) для співвідношення (Т) та (R) баклофену повинен знаходитися в межах 80,00%-125,00% для логарифмічно перетворених C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала моніторинг несприятливих подій (НЯ), періодичне медичне обстеження, моніторинг життєво важливих показників та анкетування суб'єкта у заздалегідь визначені інтервали часу та у разі необхідності. Усі суб'єкти дослідження, які отримували дозу, оцінювали за допомогою фізичного огляду (клінічного огляду), який включав вимірювання життєво важливих функцій (артеріальний тиск сидячи, частота пульсу, частота дихання та температура тіла) та лабораторні параметри [гематологічні, біохімічні] наприкінці дослідження.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз баклофену проводили за допомогою статистичного програмного забезпечення PROC MIXED SAS® (версія: 9.2; SAS Institute Inc., США). для фармакокінетичних параметрів. Проведено дисперсійний аналіз (ANOVA) для Ln-трансформованих даних C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$, а також оцінку впливу лікування та періоду на 5% рівні значущості та ефекту послідовності на 10% рівні значущості. Розрахунок співвідношення та 90% ДІ (двосторонній тест Шуйрмана) проводили на основі середньоквадратичної помилки, отриманої

	за допомогою ANOVA та LSM для C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-∞} .
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові люди обох статей від 18 до 45 років включно
20. Результати ефективності	T _{max} is presented as Median (Range) 90% довірчий інтервал логарифмічно перетворених ФК-параметрів становить: C _{max} (ng/mL) 95.54 , 107.17 AUC _{0-t} (ng.hr /mL) 103.21 , 111.72 AUC _{0-∞} (ng.hr /mL) 103.10 , 111.52
21. Результати безпеки	У дослідженні не було повідомлено про серйозні побічні ефекти. Два (2) суб'єкти повідомили про дві (2) побічні реакції протягом усього дослідження. ПР були від легкого до помірного ступеня та повністю минули.
22. Висновок (заключення)	На підставі отриманих результатів зроблено висновок, що досліджуваний ЛЗ Баклофен, таблетки по 20 мг, виробництва Рубікон Рісерч Пвт Лтд, Індія є біоеквівалентним референтному препарату Баклофен, таблетки USP 20 мг (Pliva Hrvatska d.o.o. Загреб, Хорватія, для Teva Pharmaceuticals USA Sellersville) у здорових дорослих людей в умовах після прийняття їжі.

Директор ТОВ «Аміла Хелс Кеа»



Віпін Томар

8

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	БАКЛОФЕН Таблетки по 10 мг, по 20 мг
2. Заявник	ТОВ «Аміла Хелс Кеа», Україна
3. Виробник	Рубікон Рісерч Пвт. Лтд, Індія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	A randomized, balanced, open label, two treatment, two period, two sequence, single oral dose, crossover, pivotal, bioequivalence study of Baclofen Tablets USP 20 mg (Test Product) manufactured by Rubicon Research Pvt. Ltd., India with Baclofen Tablet USP 20 mg (Reference Product) of IVAX Sub Teva Pharms, USA in healthy adult human subjects under fasting condition (CLCD-077-14)
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності (доза 20 мг)
7. Період проведення клінічного випробування	09.03.2015 – 18.03.2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована:36 фактична: 35
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Демонстрація біоеквівалентності одноразової пероральної дози баклофену в таблетках 20 мг виробництва Rubicon Research Pvt. Ltd., Індія з одноразовою пероральною дозою Baclofen Tablet USP 20 мг (референтний препарат) від IVAX Sub Teva Pharms, США у здорових дорослих людей натщесерце. Оцінка безпеки та переносимості одноразової дози баклофену 20 мг в таблетках.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, збалансоване, відкрите, з двома курсами лікування, двоперіодне, двопослідовне перехресне, базове дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози натщесерце за участю здорових дорослих обох статей. Перший період – 09.03.2015 Другий період – 16.03.2015
12. Основні критерії включення	Здорові люди обох статей від 18 до 45 років включно, з ІМТ від 18,5 до 24.99 кг/м ² , обидва включно, з вагою не менше 50 кг для чоловіків та не менше 45 кг для жінок, які не курять та не вживають алкоголю, з відсутніми серйозними

	захворюваннями або клінічно значущими патологіями та негативними маркерами ВІЛ 1 і 2, гепатитів В та С, сифілісу. Чоловіки та жінки фертильного віку повинні використовувати два прийнятні методи контрацепції з моменту скринінгу і протягом усього дослідження. Жінки у постменопаузі протягом щонайменше 1 року або хірургічно стерильні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Baclofen Tablets USP 20 mg (Rubicon Research Pvt. Ltd., Індія) 1 таблетка містить 20 мг баклофену Для перорального застосування
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Baclofen Tablets USP 20 mg (IVAX Sub Teva Pharms, США) 1 таблетка містить 20 мг баклофену Для перорального застосування
15. Супутня терапія	----
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні параметри C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, T_{max} , $t_{1/2}$, K_{el} та екстрапольований $AUC\%$ (залишкова площа). Розрахований 90% довірчий інтервал (ДІ) для співвідношення (Т) та (R) баклофену повинен знаходитися в межах 80,00%-125,00% для логарифмічно перетворених C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала моніторинг несприятливих подій (ПЯ), періодичне медичне обстеження, моніторинг життєво важливих показників та анкетування суб'єкта у задалегідь визначені інтервали часу та у разі необхідності. Усі суб'єкти дослідження, які отримували дозу, оцінювали за допомогою фізичного огляду (клінічного огляду), який включав вимірювання життєво важливих функцій (артеріальний тиск сидячи, частота пульсу, частота дихання та температура тіла) та лабораторні параметри [гематологічні, біохімічні] наприкінці дослідження.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз баклофену проводили за допомогою статистичного програмного забезпечення PROC MIXED SAS® (версія: 9.2; SAS Institute Inc., США). для фармакокінетичних параметрів. Проведено дисперсійний аналіз (ANOVA) для Ln-трансформованих даних C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$, а також оцінку впливу лікування та періоду на 5% рівні значущості та ефекту послідовності на 10% рівні значущості. Розрахунок співвідношення та 90% ДІ (двосторонній тест Шуйрмана) проводили на основі середньоквадратичної помилки, отриманої

	за допомогою ANOVA та LSM для C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-∞} .
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові люди обох статей від 18 до 45 років включно
20. Результати ефективності	90% довірчий інтервал логарифмічно перетворених ФК-параметрів становить: C _{max} (ng/mL) 89.7 %, 103.1% AUC _{0-t} (ng.hr /mL) 95.17%, 103.84% AUC _{0-∞} (ng.hr /mL) 95.02%, 103.64%
21. Результати безпеки	У дослідженні не було повідомлено про серйозні побічні ефекти. Один (1) суб'єкт повідомив про одну (1) побічну реакцію протягом дослідження. ПР була помірного ступеня та повністю минула.
22. Висновок (заклучення)	На підставі отриманих результатів зроблено висновок, що досліджуваний ЛЗ Баклофен, таблетки по 20 мг, виробництва Рубікон Рісерч Пвт Лтд, Індія є біоеквівалентним референтному препарату Баклофен, таблетки USP 20 мг (Pliva Hrvatska d.o.o. Загреб, Хорватія, для Teva Pharmaceuticals USA Sellersville) у здорових дорослих людей в умовах натще

Директор ТОВ «Аміла Хелс Кеа»



Віпін Томар