	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):	**ІБУКЛІН®**
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
2) проведені дослідження	☐Так ☒ ні якщо ні, обґрунтувати Обгрунтування: Це гібридний лікарський засіб. Відповідно до вимог розділу III 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 (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426 (зі змінами, чинна редакція) та статті 10.3 Директиви 2001/83/ЄС доклінічні дослідження не вимагаються.
2. Фармакологія:	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
1) первинна фармакодинаміка	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
2) вторинна фармакодинаміка	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
3) фармакологія безпеки	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились

4) фармакодинамічні взаємодії	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
2) всмоктування	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
3) розподіл	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
4) метаболізм	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
5) виведення	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
7) інші фармакокінетичні дослідження	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
2) токсичність у разі повторних введень	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
3) генотоксичність: in vitro	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
4) канцерогенність:	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
довгострокові дослідження	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились

короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
додаткові дослідження	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
ембріотоксичність	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
пренатальна і постнатальна токсичність	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
6) місцева переносимість	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
7) додаткові дослідження токсичності:	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
антигенність (утворення антитіл)	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
імунотоксичність	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
дослідження механізмів дії	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
лікарська залежність	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
токсичність метаболітів	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
токсичність домішок	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились

інше	дані не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	висновки не надаються, оскільки власні доклінічні дослідження не проводились

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Максимець Є.В.

(П. І. 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)	**ІБУКЛІН®,** **суспензія оральна, 200 мг/5 мл**
2. Заявник	ТОВ «Др. Редді'с Лабораторіз», Україна
3. Виробник	ЕДЕФАРМ, С.Л., Іспанія; Фармалідер, С.А., Іспанія
4. Проведені дослідження:	☒ Так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите клінічне перехресне клінічне дослідження з трьома періодами для оцінки біоеквівалентності трьох лікарських форм ібупрофену 400 мг (Ібупрофен, суспензія 100 мг/5 мл та Ібупрофен, суспензія 200 мг/5 мл у порівнянні з Junifen, суспензія 100 мг/5 мл) після одноразового застосування у здорових добровольців Номер протоколу: FMLD-CALISTO2%4%-15 EUDRA CT number: 2012-002310-40
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза з 25. 06. 2012 по 26. 07. 2012
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія

9. Кількість досліджуваних	запланована: 24 фактична: рандомізовані – 24, завершили дослідження- 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета – оцінити відносну біодоступність двох тестових лікарських форм ібупрофену в порівнянні з іншою комерційною .лікарською формою в якості контролю, щоб встановити їх еквівалентність за допомогою біоаналітичного методу з урахуванням хіральності Вторинна мета — оцінити безпеку цих трьох лікарських форм.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове рандомізоване відкрите перехресне клінічне дослідження з трьома періодами із засліпленням біоаналітичного етапу для оцінки біоеквівалентності трьох лікарських форм ібупрофену 400 мг (Ібупрофен, суспензія 100 мг/5 мл та Ібупрофен, суспензія 200 мг/5 мл у порівнянні з Junifen, суспензія 100 мг/5 мл) після одноразового застосування натщесерце у здорових добровольців
12. Основні критерії включення	Здорові доброволці чоловічої та жіночої статі, які відповідали критеріям відбору: • Вік від 18 до 55 років. • Індекс маси тіла від 18,5 до 30 кг/м^2 • Некурці, на час проведення дослідження не зловживали алкоголем та не застосовували наркотики. • На час проведення дослідження не застосовували лікарські засоби (жінкам дозволялося приймати контрацептичні засоби). • Письмова інформована згода учасника дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тестовий лікарський засіб 1 (Т1): Ібупрофен, суспензія оральна 100 мг/5 мл (2%) МНН: ібупрофен *Спосіб застосування в рамках дослідження:* після щонайменше 10-годинного періоду утримання від прийому їжі, добровольці одноразово приймали всередину перорально безпосередньо 20 мл лікарського засобу у формі суспензії 100 мг/ 5 мл і запивали водою в обсязі 240 мл, та отримували їжу лише через 5 годин після прийому лікарского засобу. Тестовий лікарський засіб 2 (Т2): Ібупрофен, суспензія оральна 200 мг/5 мл (4%) МНН: ібупрофен *Спосіб застосування в рамках дослідження:* після щонайменше 10-годинного періоду утримання від прийому їжі, добровольці одноразово приймали всередину перорально безпосередньо 10 мл лікарського засобу у формі суспензії 200 мг/5 мл і

	запивали водою в обсязі 240 мл, та отримували їжу лише через 5 годин після прийому лікарского засобу.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб (R): Junifen®, суспензія оральна 100 мг/5 мл (2%) МНН: ібупрофен *Спосіб застосування:* після щонайменше 10-годинного періоду утримання від прийому їжі, добровольці одноразово приймали всередину перорально безпосередньо 20 мл лікарського засобу у формі суспензії
15. Супутня терапія	Впродовж всіх фаз дослідження добровольці не застосовували супутнє медикаментозне лікування, за винятком симптоматичного лікування препаратами без відомих взаємодій з ібупрофеном, головним чином парацетамолом (ацетамінофеном) та ацикловіром для місцевого застосування, та за винятком протизаплвдних засобів. Жоден із цих засобів не взаємодіє з досліджуваними лікарськими засобами, і переважна їх більшість повністю вивелася до прийому досліджуваного лікарського засобу.
16. Критерії оцінки ефективності	Щоб оцінити біоеквівалентстість, визначали 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень аналізованих фармакологічних параметрів (AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}) ібупрофену для текстового і референтного лікарських засобів. Лікарські засоби вважали біоеквівалентними за умови, що 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max} для ібупрофену знаходилися в межах 80,00-125,00%. *Основні параметри, які визначалися:* AUC_{0-t} (год мкг/мл) – площа під кривими «час – концентрація енантіомерів ібупрофену» від 0 до останньої визначеної концентрації в час t, розрахована за допомогою лінійно-логарифмічного методу трапецій. C_{max} (мкг/мл) – максимальна концентрація енантіомерів ібупрофену в плазмі крові добровольців, що спостерігалася. *Другорядні параметри, які визначалися:* $AUC_{0-\infty}$ (мкг/мл) – площа під кривими «час – концентрація енантіомерів ібупрофену» від 0 до нескінченності, розрахована за допомогою лінійно-логарифмічного методу трапецій.

<table>
<tr><td></td><td>Tmax (год) – час досягнення максимальної концентрації енантіомерів ібупрофену в плазмі крові добровольців, що спостерігалися.</td></tr>
<tr><td>17. Критерії оцінки безпеки</td><td>Відкрите опитування щодо побічних явищ, електрокардіографія у 12 відведеннях, оцінка життєво важливих показників (систолічний та діастолічний артеріальний тиск, частота скорочень серця, температура тіла в аксилярній області) та аналіз крові та сечі</td></tr>
<tr><td>18. Статистичні методи</td><td>Проведено дисперсійний аналіз (ANOVA) логарифміно трансформованих показників фармококінетики. Модель включала фактори «послідовності», «доброволець в послідовності», «період» та «лікарський засіб».
Точкова оцінка та відповідний 90% довірчий інтервал були побудовані на логарифмічній шкалі для різниці «тестовий лікарський засіб мінус референтний лікарський засіб» з використанням залишкової дисперсії. Потім для точкового значення та відповідного 90% довірчого інтервалу на логарифмічній шкалі проводили зворотне перетворення для оцінки співвідношення «тестовий/референтний лікарський засіб»
Фармакологічні параметри розраховували за допомогою WinNonlin Professional Edition версії 2.0 (Scientific Consulting, Inc, Кері, США).</td></tr>
<tr><td>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</td><td>У дослідження включили 24 (11 чоловіків та 13 жінок) добровольця. Медіана віку добровольців становила 27,0 років (розмах від 19 до 40 років) та медіана маси тіла – 65,4 кг (розмах від 48, 0 до 87,3 кг). 18 добровольців були європеоїдної раси, 2 – негроїдної та 4 – іншої раси (кубинського, іспанського, латино-американського походження, змішаної раси).</td></tr>
<tr><td>20. Результати ефективності</td><td>Всі 24 добровольця завершили участь в дослідженні згідно протоколу, та їх дані включили до аналізу біоеквівалентності. Результати оцінки біоеквівалентності наведено в таблиці нижче.
<table>
<tr><td rowspan="3">Показники</td><td colspan="4">Оцінка біоеквівалентності для ЛЗ Ібупрофен 2%(Ібуклін®) референтному ЛЗ Junifen</td></tr>
<tr><td colspan="2">R-ібупрофен</td><td colspan="2">S-ібупрофен</td></tr>
<tr><td>Співвідношення T1/R</td><td>90% ДІ</td><td>Співвідношення T1/R</td><td>90% ДІ</td></tr>
<tr><td>AUC0-t</td><td>100,44</td><td>94,37 – 106,90</td><td>97,63</td><td>93,41-102,05</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	Cmax	108,82	101,86 – 116,26	103,78	97,23-110,77
	Показники	**Оцінка біоеквівалентності для ЛЗ Ібупрофен 4% референтному ЛЗ Junifen**			
		R-ібупрофен		**S-ібупрофен**	
		Співвідношення T2/R	90% ДІ	Співвідношення T2/R	90% ДІ
	AUC0-t	101,97	95,81 – 108,53	97,02	92,82-101,41
	Cmax	104,47	97,79-11,61	100,53	94,19-107,30
	Скорочення: AUC0-t – площа під кривими «час – концентрація енантіомерів ібупрофену» від0 до останньої визначеної концентрації в час t, розрахована за допомогою лінійно-логарифмічного методу трапецій; Cmax – максимальна концентрація енантіомерів ібупрофену в плазмі добровольців, що спостерігалися; ДІ – довірчий інтервал; ЛЗ – лікарський засіб.				
21. Результати оцінки безпеки	Після прийому всіх трьох досліджуваних лікарських засобів не виявлено серйозних побічних явищ або випадків значущого відхилення лабораторних показників. Всі три лікарські засоби характеризуються подібним профілем безпеки та переносимості.				
22. Висновок (заключення)	Результати, представлені в цьому дослідженні, показують, що критерії, що використовуються для оцінки біоеквівалентності між тестовим та референтним лікарським засобом були виконані. Відношення тестового лікарського засобу до референтного відповідало 90% довірчому інтервалу для C_{max} та AUC_{0-T}, що знаходились у межах діапазону прийнятності від 80,00 до 125,00 %. Тому тестовий лікарський засіб (Ібупрофен, суспензія 200 мг/5 мл) вважається біоеквівалентом референтному препарату (Junifen, суспензія 100 мг/5 мл).				

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Максимець Є.В.

(П. І. Б.)