MACLEODS

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 дослідження

1. Найменування лікарського засобу (за наявності вказати реєстраційний номер)	**Газалія (Разагіліну мезилат/ Rasagiline Mesylate)** таблетки по 1 мг
2. Заявник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед; Атланта Аркаде, Марол Чарч Роад, Андхері (Іст), Мумбай – 400059, Індія
3.Виробник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед; Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101, Індія
4. Дослідження: √ Так о Ні о якщо Ні - обґрунтуйте	Номер протоколу BEQ-1430-RASA-2015, Version No.: 01, 06 квітня 2015 року
1) вид лікарського засобу, щодо якого була запланована або запланована реєстрація;	Генеричний лікарський засіб
5. Повне найменування клінічного дослідження, кодований номер клінічного дослідження	Заявник провів дослідження біоеквівалентності одноразової дози таблеток **Разагілін таблетки 1 мг,** вироблених Macleods Pharmaceuticals Ltd., Індія, у порівнянні з таблетками **Azilect® (Rasagiline) Tablets 1 mg**, виготовлених Teva Pharma GmbH, Germany у здорових, дорослих людей, які перебувають в умовах натщесерце. Номер протоколу BEQ-1430-RASA-2015
6. Фаза клінічного дослідження	Біоеквівалентність

7. Період проведення клінічного дослідження	Тривалість клінічної фази: 23 Квітня 2015 року - 3 Травня 2015 року Тривалість біоаналітичної фази: 12 Червня 2015 - 29 Червня 2015 Тривалість біоаналітичної фази: 16 Липня 2015 року
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	Індія
9. Кількість учасників дослідження	Заплановано: 30 (запланованих та зарахованих) Фактичних: 30
10. Мета і вторинні цілі клінічного дослідження	Фармакокінетичний: Оцінити порівняльну пероральну біодоступність одноразової дози таблеток Разагілін таблетки 1 мг, вироблених Macleods Pharmaceuticals Ltd., Індія, у порівнянні з таблетками Azilect® (Rasagiline) таблетки 1 мг, виготовлених Teva Pharma GmbH, Germany у здорових, дорослих людей, які перебувають в умовах натщесерце. Безпека: Для контролю безпеки та переносимості одноразової пероральної дози Разагіліну 1мг при введенні здоровим, учасникам дослідження дорослого віку в умовах натщесерце.
11. Схема клінічного дослідження	Відкрите, збалансоване, сліпе, рандомізоване, двотерапевтичне, двоперіодне, двопослідовне, одноразове, перехресне дослідження біоеквівалентності на 30 здорових учасниках дослідження дорослого віку в умовах натщесерце.
12. Основні критерії включення	Критеріями включення були здорові люди віком від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 кг/м2 до 29,99 кг/м2 (обидва включно) з масою тіла не менше 50 кг (для чоловіків) і масою тіла не менше 45 кг (для жінок), що без значущих захворювань, клінічно значущих лабораторних показників, без клінічно значущого анамнезу і нормальних результатів фізичного обстеження в ході скринінгу і відповідні критерії включення і виключення.
13. Препарат дослідження, спосіб введення, дозування	Випробувальний лікарський засіб - таблетки Разагілін ("Rasagiline") 1 мг Спосіб застосування: Приймається перорально з 240 мл питної води. Дозування: 1 таблетка
14. Референтний препарат, дозування, спосіб введення	Референтний лікарський засіб таблетки Azilect® (Rasagiline) таблетки 1 мг. Спосіб застосування: Приймається перорально з 240 мл питної води. Дозування: 1 таблетка
15. Супутня терапія	Не визначено
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність: 90% довірчий інтервал для C_{max} і AUC_{0-72} Разагіліну став основою для висновку про біоеквівалентності Разагіліну в референтному (R) та тестовому (T) препаратах. Якщо довірчі інтервали повністю включені в діапазон 80,00 - 125,00% для C_{max} і AUC_{0-72} логарифмічно-перетворені, тоді продукція буде вважатися біоеквівалентною.
17. Критерії обстеження для оцінки безпеки	Для контролю безпеки та переносимості одноразової пероральної дози Разагіліну ("Rasagiline") 1мг при введенні здоровим, учасникам дослідження дорослого віку в умовах натщесерце.

<table>
<tr><td>18. Статистичні методи</td><td colspan="7">Логарифмічно перетворені фармакокінетичні параметри (C_{max} & AUC_{0-72}) Разагіліну аналізуються з використанням моделі ANOVA (модель дисперсійного аналізу). Було підраховано 90% довірчого інтервалу для співвідношення обох препаратів, що складає в середньому (геометричним способом) для показників C_{max} та AUC_{0-t}. Співвідношення середньої AUC_{0-t} на середнє $AUC_{0-\infty}$ для досліджуваного і референтного значень виражені у відсотках, співвідношення AUC_{0-t} для $AUC_{0-\infty}$ для кожного учасника для досліджуваного і референтного значень виражені у відсотках, коефіцієнт T/P для кожного учасника C_{max} і AUC_{0-t} % біодоступність C_{max}, AUC_{0-t} і перевірка потужності виконуються з використанням SAS® версії 9.4.</td></tr>
<tr><td>19. Демографічні показники досліджуваного населення (стать, вік, раса та ін.)</td><td colspan="7">Стать - чоловіки, Вік - від 19 до 42, Раса - індуси чоловічої статі</td></tr>
<tr><td rowspan="4">20. Результати ефективності</td><td colspan="7">90 % довірчі інтервали перетворених параметрів для Разагіліну підсумовуються наступним чином:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Середнє геометричне, співвідношення, коефіцієнт варіації, статистична потужність і 90 % довірчий інтервал для Разагіліну</td></tr>
<tr><td colspan="7"><table>
<tr><td rowspan="2">Фармакокінетичні параметри</td><td colspan="2">Середнє геометричне</td><td rowspan="2">Співвідношення (T/P) (%)</td><td rowspan="2">Коефіцієнт варіації (CV) (%)</td><td rowspan="2">Статистична Потужність (%)</td><td rowspan="2">90% довірчий інтервал (%)</td></tr>
<tr><td>Тестове (T)</td><td>Референтне значення (P)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (пг/мл)</td><td>6050,930</td><td>6295,940</td><td>96,11</td><td>36,39</td><td>65,47</td><td>82,32 - 112,21</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-t} (пг*год/мл)</td><td>4088,071</td><td>4040,985</td><td>101,17</td><td>14,91</td><td>99,96</td><td>94,79 - 107,97</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td></td></tr>
<tr><td>21. Результати обстеження безпеки</td><td colspan="7">Протягом усього курсу дослідження жодної побічної події та під час після дослідницької оцінки безпеки не спостерігалося.</td></tr>
<tr><td>22. Висновок (висновок)</td><td colspan="7">90% довірчі інтервали для співвідношення (Тестове/Референтне) C_{max} і AUC_{0-72} для Разагіліну знаходилися в допустимих межах біоеквівалентності 80,00% 125,00%.
Запропонований препарат, Разагілін таблетки 1 мг, вироблених Macleods Pharmaceuticals Ltd., Індія, є біоеквівалентним референтному препарату, таблетки Azilect® (Rasagiline) Tablets 1 mg вироблених Teva Pharma GmbH, Germany, здоровим, дорослим людям у стані натщесерце. Обидва склади добре переносяться після введення одноразової дози досліджуваного препарату.</td></tr>
</table>

Заявник (Власник ДК)	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія Голова Представництва «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед» _____ Пан Віджай Бадекар

м. Київ Україна ПРЕДСТАВНИЦТВО
"МАКЛЕОДС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЛІМІТЕД"
Ідентифікаційний код 26558550

Додаток 29
до Порядку експертизи
матеріалів/коштів для
реєстрації лікарських засобів,
які подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію),
а також перевірки подачі/змін
до реєстраційних матеріалів
під час періоду реєстрації/сертифікації
(Розділ IV, пункт 4

ЗВІТ

про доклінічне дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - реєстраційний номер):	**Газалія (Разагіліну мезилат/ Rasagiline Mesylate)** таблетки по 1 мг
1) вид лікарського засобу, для якого було заплановано чи планується реєстрація	Генеричний
2) проводили дослідження	о Так √ Ні о якщо ні, обґрунтуйте, що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) вторинна фармакодинаміка	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3) фармакологія безпеки	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
4) фармакодинамічні	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні

MACLEODS PHARMACEUTICALS LIMITED

Ukraine
Kiev
Zdolbunivska str., 7-D
02081
Tel/fax: +38 044 574 42 94

Україна
Київ
вул. Здолбунівська,7-Д
02081
Тел/Факс: +38 044 574 42 94

взаємодії	препарати»
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти про їх перевірку	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) поглинання	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3) розподіл	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
4) обмін речовин	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
5)виведення	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

4. Токсикологія:

1) однодозова токсичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) токсичність у разі повторного прийому	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3) генотоксичність:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

in vitro	
in vivo (включаючи додаткову токсикокінетичну оцінку)	
4) канцерогенність:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
тривалі дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
короткотермінові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
або середньої тривалості досліджень	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
додаткові дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
ембріотоксичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
пренатальна та постнатальна токсичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

MACLEODS PHARMACEUTICALS LIMITED

Ukraine
Kiev
Zdolbunivska str., 7-D
02081
Tel/fax: +38 044 574 42 94

Україна
Київ
вул. Здолбунівська,7-Д
02081
Тел/Факс: +38 044 574 42 94

дослідження, в яких препарат вводять потомству (не дозрілим тваринам) та / або оцінюють на довготривалі наслідки	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
6) локальна портативність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
7) додаткові дослідження токсичності:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
антигенність (утворення антитіл)	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
імунотоксичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
вивчення механізмів дії	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

наркотична залежність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
токсичність метаболіту	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
токсичність домішок	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
Додаткова інформація	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

////

MACLEODS PHARMACEUTICALS LIMITED

Ukraine
Kiev
Zdolbunivska str., 7-D
02081
Tel/fax: +38 044 574 42 94

Україна
Київ
вул. Здолбунівська,7-Д
02081
Тел/Факс: +38 044 574 42 94

5. Висновки доклінічного дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

Заявник (Власник ДК)	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія Голова Представництва «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед» Пан Віджай Бадекар

MACLEODS PHARMACEUTICALS LIMITED

Ukraine
Kiev
Zdolbunivska str., 7-D
02081
Tel/fax: +38 044 574 42 94

Україна
Київ
вул. Здолбунівська,7-Д
02081
Тел/Факс: +38 044 574 42 94