

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):	Ріалтріс Моно, спрей назальний, дозований, суспензія, 50 мкг/дозу Заявник: Гленмарк Спеціалті С.А. Авеню Леопольд-Робер 37, Ла-Шо-де-Фон 2300, Швейцарія Виробник: Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Блок III, село Кішанпура, Бадді-Налагарх Роуд, техсіл Бадді, р-н Солан, Х.П. 173 205, Індія
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	ні (для генеричних лікарських засобів не надаються результати власних доклінічних досліджень)
<p>2. Фармакологія:</p> <p>Фармакологічні дослідження (первинна та вторинна фармакологія, фармакологія безпеки і фармакодинамічна взаємодія лікарських засобів) були проведені Новатором з використанням назального спрею мометазону фууроату для отримання дозволів на продаж лікарського засобу Назонекс® (назальний спрей мометазона фууроата моногідрата 50 мкг) і Заявник (Glenmark Pharmaceutical Ltd., Індія) пропонує покладатися на попередні дані доклінічної фармакології щодо назального спрею Назонекс®. Спонсор не проводив вказаних нижче фармакологічних досліджень назального спрею мометазону фууроату. Фармакологічні дані були взяті з оглядових нормативних документів (схвалені FDA США NDA для назального спрею Назонекс, монографія по продукту, схвалена Міністерством охорони здоров'я Канади, інформація про призначення в США і схвалені в ЄС SmPC) і опублікованої літератури, що пройшла експертну оцінку. Резюме цих фармакологічних досліджень описано у Модулі 2.4 (огляд доклінічних даних).</p>	
1) первинна фармакодинаміка	Заявником не проводилось жодного первинного фармакодинамічного дослідження.
2) вторинна фармакодинаміка	Заявником не проводилось жодного вторинного фармакодинамічного дослідження.

3) фармакологія безпеки	Заявником не проводилось жодного дослідження з фармакології безпеки.
4) фармакодинамічні взаємодії	Заявником не проводилось жодного дослідження фармакодинамічних взаємодій.
<p>3. Фармакокінетика:</p> <p>Фармакокінетичні дослідження (абсорбція, розподіл, метаболізм та виведення [ADME] та фармакокінетична взаємодія лікарських засобів) були проведені Новатором з використанням назального спрею мометазону фуurato для отримання дозволів на продаж лікарського засобу Назонекс® (назальний спрей мометазона фуurato моногідрата 50 мкг) і Заявник пропонує покладатися на попередні дані доклінічної фармакокінетики щодо назального спрею Назонекс®. Спонсор не проводив вказаних нижче фармакокінетичних досліджень назального спрею мометазону фуurato. Фармакокінетичні дані були взяті з оглядових нормативних документів (схвалені FDA США NDA для назального спрею Назонекс, монографія по продукту, схвалена Міністерством охорони здоров'я Канади, інформація про призначення в США і схвалені в ЄС SmPC) і опублікованої літератури, що пройшла експертну оцінку. Резюме цих фармакокінетичних досліджень описано у Модулі 2.4 (огляд доклінічних даних).</p>	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Заявником не проводилось жодних аналітичних методик та звітів щодо їх валідації.
2) всмоктування	Заявником не проводилось жодного дослідження щодо всмоктування.
3) розподіл	Заявником не проводилось жодного дослідження щодо розподілу.
4) метаболізм	Заявником не проводилось жодного дослідження метаболізму.
5) виведення	Заявником не проводилось жодного дослідження щодо виведення.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Заявником не проводилось жодного доклінічного дослідження фармакокінетичної взаємодії з назальним спреєм мометазону фуurato.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не проводилися.
<p>4. Токсикологія:</p> <p>Токсикологічні дослідження (дослідження гострої та підгострої токсичності, дослідження генотоксичності, канцерогенності та токсичності для репродуктивної системи та розвитку тощо) були проведені Новатором з використанням назального спрею мометазону фуurato для отримання дозволів на продаж лікарського засобу Назонекс® (назальний спрей мометазона фуurato моногідрата 50 мкг) і Заявник пропонує покладатися на попередні дані доклінічної токсикології щодо назального спрею Назонекс®. Спонсор не проводив вказаних нижче токсикологічних досліджень назального спрею мометазону фуurato.</p>	

Токсикологічні дані були взяті з оглядових нормативних документів (схвалені FDA США NDA для назального спрею Назонекс, монографія по продукту, схвалена Міністерством охорони здоров'я Канади, інформація про призначення в США і схвалені в ЄС SmPC) і опублікованої літератури, що пройшла експертну оцінку. Резюме цих токсикологічних досліджень описано у Модулі 2.4 (огляд доклінічних даних).	
1) токсичність у разі одноразового введення	Заявником не проводилось жодного дослідження у разі одноразового введення.
2) токсичність у разі повторних введень	Заявником не проводилось жодного дослідження у разі повторних введень.
3) генотоксичність: in vitro	Заявником не проводилось жодного дослідження генотоксичності in vitro.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Заявником не проводилось жодного дослідження генотоксичності in vivo.
4) канцерогенність:	Заявником не проводилось жодного дослідження канцерогенності.
довгострокові дослідження	Не проводилися.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не проводилися.
додаткові дослідження	Не проводилися.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Заявником не проводилось жодного дослідження щодо репродуктивної токсичності та токсичного впливу на розвиток потомства.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не проводилось.
ембріотоксичність	Не проводилось.
пренатальна і постнатальна токсичність	Не проводилось.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не проводилися.
6) місцева переносимість	Заявником не проводилось жодного дослідження щодо місцевої непереносимості.
7) додаткові дослідження токсичності:	Заявником не проводилось жодних додаткових досліджень токсичності.

антигенність (утворення антитіл)	Не проводилось.
імунотоксичність	Не проводилось.
дослідження механізмів дії	Не проводилися.
лікарська залежність	Не проводилось.
токсичність метаболітів	Не проводилось.
токсичність домішок	Не проводилось.
інше	Інші дослідження не проводилися.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Мометазон фуроат - потужний кортикостероїд. Інгаляційне введення мометазону пригнічувало індуковану алергенами легенеvu еозинофільну інфільтрацію та накопичення Th-клітин на алергічних моделях мишей та морських свинок. У порівнянні з іншими кортикостероїдами, мометазон має більшу ефективність у пригніченні вивільнення цитокінів [IL-4 та IL-5: IC50 0,27 ± 0,15 нМ] та у виробленні лейкотрієну [анти-IgE-індуковані LTs-IC50: ≤0,01 нМ)]. Абсолютна біодоступність мометазону фуроату після інтраназального введення становила <1% у щурів та собак через великий обмін речовин. Після інтраназального введення найвищий рівень препарату розподілявся в стравоході, трахеї, носовому ході та роті, але не в легенях. Мометазон має високий рівень зв'язування (> 98%) як з білками плазми крові як людини, так і тварин.</p> <p>У мишей та щурів перорально введений мометазон добре переносився до 2000 мг/кг, однак підшкірна летальна доза у щурів та мишей становила 2000 та 200 мг/кг відповідно. Дослідження інтраназальної токсичності з назальною суспензією мометазону проводили на щурах (до 6 місяців) та собаках (до одного року). Допустимі дози в 6-місячному інтраназальному дослідженні токсичності склали 150 і 45 мкг/кг/день у щурів і собак, відповідно, що приблизно в 45 і 14 разів перевищує максимальну рекомендовану добову інтраназально дозу (MRHDID) мометазону фуроату (200 мкг/день) по масі тіла (маса тіла людини 60 кг) і приблизно в 7 разів MRHDID мометазона фуроата по мг/м². У річному інтраназальному дослідженні токсичності у собак допустима доза при слабких ефектах</p>

	<p>глюкокортикоїдів становила 15 мкг/кг/день (приблизно 5 і 2,4-кратний MRHDID мометазона фууроата по масі тіла і мг/м² відповідно).</p> <p>Не було доказів генотоксичності та канцерогенності при застосуванні мометазону фууроату. Впливу на фертильність мометазону фууроату у підшкірних дозах до 15 мкг/кг (менше, ніж MRHDID у дорослих на мг/м²) не спостерігалось. Показано, що мометазону фууроат індукує тератогенність у багатьох видів різними шляхами; типові вади розвитку та зміни скелета (зменшення окостеніння) є ефектами класу глюкокортикоїдів. Відомо, що чутливість гризунів до тератогенної дії кортикостероїдів вища, ніж для людини; отже, мометазон фууроат як назальний спрей слід застосовувати під час вагітності лише у тому випадку, якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плода. Важкі та тривалі пологи, що спостерігаються у дослідженнях репродукції сегментів I та III, можуть бути пов'язані з прогестаційним ефектом мометазону фууроату. Невідомо, чи виділяється мометазону фууроат із грудним молоком. Оскільки інші кортикостероїди виводяться з грудним молоком, слід дотримуватися обережності при застосуванні назального спрею мометазону годуючим жінкам.</p> <p>Вважається, що дози NOAEL, отримані в ході досліджень хронічної інтраназальної токсичності мометазону фууроату, забезпечують належні межі безпеки для підтримки інтраназального введення людям. На підставі вищезазначених неклінічних даних була встановлена адекватна безпека для підтримки інтраназального вживання мометазону фууроату людиною.</p>
--	--

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Директор з  *Михайло Мамеєва Д.Н.*

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)	Ріалтріс Моно, спрей назальний, дозований, суспензія, 50 мкг/дозу
2. Заявник	Гленмарк Спеціалті С.А. Авеню Леопольд-Робер 37, Ла-Шо-де-Фон 2300, Швейцарія
3. Виробник	Гленмарк Фармасьютикалз Лтд. Блок III, село Кішанпура, Бадді-Налагарх Роуд, техсіл Бадді, р-н Солан, Х.П. 173 205, 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	GGL-BS-187-15 Порівняльне, відкрите, рандомізоване, при одноразовому введенні (6 x 50 мкг/дозу), двостороннє перехресне дослідження біодоступності лікарського засобу NASONEX® (мометазону фуоат) назальної суспензії 50 мкг/дозу (6 x 50 мкг/дозу) компанії Schering-Plough Pharmaceutical Industry Ltda. і назальної суспензії мометазону фуоату, 50 мкг/дозу (6 x 50 мкг/дозу) компанії Glenmark Pharmaceuticals Ltd., у здорових дорослих людей чоловічої статі в умовах голодування.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	з 09 жовтня 2015 по 26 жовтня 2015

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 56 фактична: 56
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Для порівняння назальної біодоступності разової дози випробуваного препарату мометазону фуроат, спрей назальний, суспензія, 50 мкг/дозу (6 x 50 мкг/дозу) компанії Glenmark Pharmaceuticals Ltd., з назальною суспензією NASONEX® (мометазону фуроат) 50 мкг/дозу (6 x 50 мкг/дозу) компанії Schering-Plus, та з NASONEX® (мометазону фуроат) назальна суспензія 50 мкг/дозу (6 x 50 мкг/дозу) компанії Schering-Plough Pharmaceutical Industry Ltda. у здорових дорослих людей чоловічої статі в умовах голодування.</p> <p>Оцінка безпеки випробовуваних продуктів порівняно з контрольним продуктом.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване дослідження порівняльної біодоступності з використанням двох методів лікування, двох послідовностей, двох періодів, кросовера, однієї дози (6 прийомів по 50 мкг/дозу, тобто 300 мкг).
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> - Дорослі здорові чоловіки у віці від 18 до 45 років - Готовність надати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні - Індекс маси тіла $\geq 18,5$ кг / м² та $\leq 24,9$ кг / м² - Відсутність значних захворювань або клінічно значущих аномальних лабораторних показників під час лабораторних обстежень, історії хвороби або фізичного обстеження під час скринінгу - Мають нормальну ЕКГ з 12 відведеннями або таку, яка має патологію, яка вважається клінічно незначною - Мають нормальний рентгенологічний огляд грудної клітки - Розуміють природу та мету дослідження та дотримання вимог розподіленої ICF - Волонтери навчаються на назальних спреях плацебо і здатні переносити багаторазові вприскування.

	- некурці та ті, хто не вживав тютюн або тютюнові вироби принаймні протягом останніх 12 місяців і не бажав вживати під час дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тестовий продукт (Т): Мометазону фууроат моногідрат, спрей назальний, 50 мкг/дозу Спосіб введення - назальний Сила дії: 50 мкг/дозу Дозування: 6 x 50 мкг/дозу
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний продукт (R): Nazonex® (мометазону фууроат моногідрат), спрей назальний, 50 мкг/дозу Спосіб введення - назальний Сила дії: 50 мкг/дозу Дозування: 6 x 50 мкг/дозу
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність: 90% довірчі інтервали для C_{max} та AUC_{0-t} складають основу для висновку про еквівалентність між тестовим та еталонним продуктом. Якщо точкові оцінки співвідношення та довірчі інтервали повністю включені в діапазон 80,00%–125,00% для інтрансформованого C_{max} та AUC_{0-t} для мометазону фууроату, то формула досліджуваного препарату вважається біоеквівалентною референтному препарату.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: Суб'єкти контролювались на предмет самопочуття та безпеки протягом періоду клінічного дослідження.
18. Статистичні методи	Фармакокінетичні параметри розраховувались за допомогою програмного забезпечення WinNonLin та оцінювались за допомогою ANOVA за допомогою процедур PROC GLM програмного забезпечення SAS® для Windows, випуск 9.3, (SAS Institute Inc, США). Статистичний аналіз проводили за фармакокінетичними даними 55 суб'єктів щодо мометазону фууроату
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дорослі здорові чоловіки азіатського походження у віці від 18 до 45 років

20. Результати ефективності	<p>Співвідношення геометричних середньоквадратичних середніх значень тесту та еталонної рецептури для інтрансформованого фармакокінетичного параметра C_{max} становило 100,44%, а для AUC_{0-t} становило 100,21%.</p> <p>Двосторонні 90% довірчі інтервали для відношення середніх геометричних середніх квадратів становили 94,54%-106,70% для C_{max} і 93,06%-107,91% для AUC_{0-t}</p> <p>Ці інтервали знаходяться в межах допустимих значень біоеквівалентності 80,00%-125,00%.</p>
21. Результати безпеки	<p>Під час проведення дослідження не було зафіксовано жодної побічної події. Обидва препарати однаково добре переносились.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>На основі фармакокінетичних та статистичних результатів можна зробити висновок, що:</p> <p>Випробуваний продукт, Мометазону фуроат моногідрат спрей назальний, суспензія 50 мкг/дозу (6 x 50 мкг/дозу, тобто в дозуванні 300 мкг) компанії Glenmark Pharmaceuticals Ltd., Індія, біоеквівалентний референтному продукту NASONEX® (мометазону фуроат) спрей назальний, суспензія 50 мкг/дозу (6 x 50 мкг/дозу, тобто в дозуванні 300 мкг) компанії Schering-Plough Pharmaceutical Industry Ltda. з точки зору швидкості та ступеня всмоктування в умовах голодування.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Директор з реєстрації лікарських засобів Манасова Д.Н.

