ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	БГЛАУ/BGLAU, краплі очні, розчин, 2 мг/мл
2. Заявник	Лабораторіо Едол - Продутос Фармацеутікос, С.А./ Laboratorio Edol - Produtos Farmaceuticos, S.A.
3. Виробник	Лабораторіо Едол - Продутос Фармацеутікос, С.А./ Laboratorio Edol - Produtos Farmaceuticos, S.A.

4. Проведені дослідження: ☐ так ■ ні якщо ні, обґрунтувати

Цей лікарський засіб є генериком до препарату Alphagan 2 %, краплі очні, розчин (Allergan, США). Відповідно до документу Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) «Запитання та відповіді щодо генеричних лікарських засобів (EMA/393905/2006 Rev. 2)» від 22 листопада 2012 року: «Дослідження біоеквівалентності потрібні лише для тих лікарських засобів, які всмоктуються в організмі, перш ніж потрапити до кровотоку, наприклад лікарські засоби для перорального прийому. Генеричні лікарські засоби, які вводяться безпосередньо у кровотік, такі як препарати для внутрішньовенного введення шляхом ін'єкції або інфузії (крапельно), не потребують дослідження біоеквівалентності до референтного лікарського засобу». Ці очні краплі безпосередньо вводять у порожнину ока, де вони розчиняються у внутрішньоочній рідині/водянистій волозі та проходять у тканини ока, не змінюючи безпеку та ефективність бримонідину; таким чином, дослідження біоеквівалентності є неможливим, оскільки лікарський засіб чинить місцеву дію.

Препарат Бримонідину тартрат, 2 мг/мл, краплі очні, розчин, по суті подібний до препарату Alphagan®, 2 мг/мл, краплі очні, розчин, який представлений на ринку різних країн Європейського Союзу. Обидва препарати мають однакові терапевтичні показання та лікарські форми з однаковим кількісним складом діючої речовини бримонідину тартрату.

Якісний склад препарату Бримонідин, 2 мг/мл, краплі очні, розчин, ідентичний такому референтного лікарського засобу. Дослідження, у якому порівнювали фізичні та хімічні властивості двох партій досліджуваного препарату Бримонідину тартрат, краплі очні, розчин, та референтного лікарського засобу (Alphagan, 2 мг/мл, краплі очні, розчин, Allergan), продемонструвало, що ці лікарські засоби можна вважати фармацевтично еквівалентними.

Окрім того, порівняння профілю вивільнення бримонідину тартрату in vitro з препарату Бримонідину тартрат, 2 мг/мл, краплі очні, розчин, та з представленого на ринку офтальмологічного розчину (Alphagan) також продемонструвало, що профілі вивільнення обох лікарських засобів подібні.

Оскільки офтальмологічний препарат бримонідину за діючою речовиною по суті подібний до лікарських засобів, які вже представлені на ринку європейських країн, а фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості бримонідину добре відомі, ця заява супроводжується посиланнями на опубліковані дані, отримані при застосуванні порівнянних препаратів бримонідину. Отже, можна припустити, що кількість діючої речовини даного лікарського засобу, що потрапляє до місця дії (або до системного кровообігу), є еквівалентною (у прийнятних межах) до оригінального лікарського засобу, тому не виникає застережень щодо безпеки. Отже, за умови, що всі аспекти фармакології, токсикології, ефективності та безпеки відображені в опублікованій літературі належним чином, немає необхідності у клінічних випробуваннях, оскільки відсутній ризик будь-яких відмінностей від референтного препарату щодо безпеки або ефективності, які виникають внаслідок відмінностей допоміжних речовин.

Було проведено дослідження з метою продемонструвати фармацевтичну еквівалентність та подібність по суті препарату Бримонідину тартрат, 2 мг/мл, краплі очні, розчин, та референтного

Переклад зроблено згідно з оригіналом
Достовірність перекладу засвідчую
Кіндуріс Н.В.

«КРАПЯ ЛІД»
Ідентифікаційний код 38002596
№1

лікарського засобу (Alphagan, 2 мг/мл, краплі очні, розчин). У наведеній нижче таблиці подано коротке порівняння якісного складу обох лікарських засобів.

Таблиця. Порівняння якісного складу лікарських засобів Alphagan, 2 мг/мл, краплі очні, розчин, та Бримонідину тартрат, 2 мг/мл, краплі очні, розчин (дослідження фізико-хімічних властивостей, Edol, 2016).

	Alphagan, 2 мг/мл, краплі очні, розчин	**Бримонідину тартрат, 2 мг/мл, краплі очні, розчин (препарат виробництва Edol)**	**Функція діючої речовини/допоміжних речовин**
Діюча речовина	Бримонідину тартрат	Бримонідину тартрат	Симпатоміметик для лікування глаукоми (зменшує внутрішньоочний тиск)
Допоміжні речовини	Бензалконію хлорид	Бензалконію хлорид	Консервант
	Спирт полівініловий	Спирт полівініловий	Стабілізуючий засіб та зволожуючий засіб
	Натрію хлорид	Натрію хлорид	Регулятор тонічності
	Натрію цитрат	Натрію цитрат	Буферний засіб
	Кислота лимонна, моногідрат	Кислота лимонна, моногідрат	Буферний засіб
	Натрію гідроксид (для корекції pH)	Натрію гідроксид (для корекції pH)	Регулятор pH
	Кислота хлористоводнева (для корекції pH)	Кислота хлористоводнева (для корекції pH)	Регулятор pH
	Вода очищена	Вода високоочищена	Розчинник/основа

Усі допоміжні речовини препарату Бримонідину тартрат, 2 мг/мл, краплі очні, що подається на реєстрацію за цією заявою, були однаковими з допоміжними речовинами лікарського засобу Alphagan, 2 мг/мл, краплі очні, розчин, за винятком високоочищеної води (у складі референтного лікарського засобу міститься очищена вода). Ця різниця не є суттєвою, оскільки високоочищена вода призначена для використання при виробництві лікарських засобів, у яких потрібна вода високої біологічної якості, та має кращу фармацевтичну якість, ніж очищена вода, а також обидві речовини узгоджуються з вимогами «CPMP/QWP/158/01 Rev. 1 - Настанова щодо якості води для застосування у фармації».

Згідно з результатами дослідження «Вивчення фізико-хімічних властивостей препарату Бримонідину тартрат, краплі очні, розчин (препарат виробництва Edol), з використанням Alphagan® як препарату порівняння», фізико-хімічні властивості обох лікарських засобів (препарат виробництва Edol та референтний лікарський засіб) відповідають вимогам специфікації та обидва лікарські засоби виявилися подібними, оскільки вони мають однаковий кількісний та якісний склад, однакову лікарську форму та порівнянні фізико-хімічні властивості. Усі фізико-хімічні властивості (зовнішній вигляд, pH, осмоляльність, вміст бримонідину тартрату та продуктів розпаду та вміст бензалконію хлориду) по суті є подібними у досліджуваних лікарських засобах, що гарантує, що препарат Бримонідину тартрат, 2 мг/мл, краплі очні, матиме подібний терапевтичний профіль. Оскільки вищезазначені параметри визначають, хоча і побічно, ефективність лікарського засобу, можна зробити висновок про відсутність

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ ЦЕРТИВІРНІСТЬ ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ КІНДУРІС Н.В.
«КРАТІЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002596 №1

відмінностей між двома лікарськими засобами, які могли б вважатись значущими з точки зору ефективності, і про порівнянну системну дію.	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460. Референтний лікарський засіб: Alphagan 2 %, краплі очні, розчин (Allergan, США, номер реєстраційного посвідчення PL 00426/0088)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	-
6. Фаза клінічного випробування	-
7. Період проведення клінічного випробування	З ___ ___ ___ по ___ ___ ___
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	-
9. Кількість досліджуваних	Запланована: Фактична:
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	-
11. Дизайн клінічного випробування	-
12. Основні критерії включення	-
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	-
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	-
17. Критерії оцінки безпеки	-
18. Статистичні методи	-
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	-
20. Результати ефективності	-
21. Результати безпеки	-
22. Висновок (заключення)	-

Заявник (власник реєстраційного посвідчення) _____

(підпис)

Dr. Pedro Monteiro _____

(П.І.Б.)

ЗРОБЛЕНО
З ОРИГІНАЛОМ
ОСТОВІРНІСТЬ
ЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНДУРІС Н.В.

«КРАТІЯ ПТД»

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	БГЛАУ/BGLAU, краплі очні, розчин, 2 мг/мл
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460. Референтний лікарський засіб: Alphagan 2 %, краплі очні, розчин (Allergan, США, номер реєстраційного посвідчення PL 00426/0088)

2) проведені дослідження ☐ так ■ ні якщо ні, обґрунтувати

Цей лікарський засіб є генериком до препарату Alphagan 2 %, краплі очні, розчин. Він по суті є подібним до оригінального лікарського засобу, який уже представлений на ринку різних європейських країн, тобто відповідає критеріям однакового якісного та кількісного складу діючих речовин, однакової лікарської форми та є біоеквівалентним.

Терапевтичні дослідження не проводились, а еквівалентність до оригінального препарату була продемонстрована шляхом порівняльного дослідження фізико-хімічних властивостей, проведеного Laboratório Edol. У дослідженні біоеквівалентності in vivo немає необхідності для обгрунтування цієї заяви, оскільки даний лікарський засіб є офтальмологічним препаратом. Фармацевтична еквівалентність із запропонованим референтним лікарським засобом продемонстрована на прикладі якісного складу та на основі подання належних даних про порівнянність фізико-хімічних властивостей, а також порівняння профілю вивільнення бримонідину тартрату in vitro.

У порівняльному дослідженні фізико-хімічних властивостей бримонідину тартрату в якості препарату порівняння застосовували референтний лікарський засіб Alphagan, 2 мг/мл, краплі очні, розчин. Порівняння профілю обох лікарських засобів виявило подібність препарату Бримонідину тартрат, 2 мг/мл, краплі очні, розчин, та референтного лікарського засобу Alphagan. Препарат Бримонідину тартрат, 2 мг/мл, краплі очні, розчин, є фармацевтично еквівалентним щодо ефективності in vitro (порівняльне дослідження) до лікарського засобу Alphagan, 2 мг/мл, краплі очні, розчин, подібність до якого досліджувалась (дослідження фізико-хімічних властивостей, Edol, 2016).

Порівняння профілю вивільнення бримонідину тартрату in vitro з препарату Бримонідину тартрат, 2 мг/мл, краплі очні, розчин, та представленого на ринку офтальмологічного розчину (Alphagan) також продемонструвало, що профілі вивільнення обох лікарських засобів подібні (дослідження вивільнення бримонідину, Edol, 2016).

Також, відповідно до документу Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) «Запитання та відповіді щодо генеричних лікарських засобів (EMA/393905/2006 Rev. 2)» від 22 листопада 2012 року: «Дослідження біоеквівалентності потрібні лише для тих лікарських засобів, які всмоктуються в організмі, перш ніж потрапити до кровотоку, наприклад лікарські засоби для перорального прийому. Генеричні лікарські засоби, які вводяться безпосередньо в кровотік, такі як препарати для внутрішньовенного введення шляхом ін'єкції або інфузії (крапельно), не потребують дослідження біоеквівалентності до референтного лікарського засобу». Ці очні краплі безпосередньо вводять у порожнину ока, де вони розчиняються у внутрішньоочній рідині/водянистій волозі та проходять у тканини ока, не змінюючи безпеку та ефективність бримонідину; таким чином, дослідження біоеквівалентності є неможливим, оскільки лікарський засіб чинить місцеву дію.

Оскільки офтальмологічний препарат бримонідину за діючою речовиною по суті подібний до лікарських засобів, які вже представлені на ринку європейських країн, а фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості бримонідину добре відомі, ця заява супроводжується посиланнями на опубліковані дані, отримані при застосуванні порівнянних препаратів бримонідину.

Отже, можна припустити, що кількість діючої речовини даного лікарського засобу, яка потрапляє до місця дії (або до системного кровообігу), є еквівалентною (у прийнятних межах) до оригінального лікарського засобу, тому не виникає застережень щодо безпеки. Таким чином, стратегія доклінічного дослідження не застосовується для реєстрації за цією заявою за умови, що всі аспекти фармакології та токсикології відображені в опублікованій літературі належним чином.	
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	-

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
Кіндуріс Н.В.

«КРАТІЯ ЛТД»
Ідентифікаційний код 38002896

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	-

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення) _____
підпис

Dr. Pedro Monteiro _____

(П.І.Б.)

Переклад зроблено
згідно з оригіналом
Достовірність
перекладу засвідчую
Кіндуріс Н.В.