

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	МУКЛЕАР (MUCLEAR) (ацетилцистеїн, 600 мг, таблетки шипучі)
2. Заявник	Мега Лайфсайенсіз Паблік Компані Лімітед
3. Виробник	Неутек Ілач Сан. Тіч. А.С.
4. Проведені дослідження:	Жодних (Заявник не проводив жодних нових клінічних досліджень; однак Модуль 2.5 «Клінічний огляд» передбачає повну безпеку та ефективність НАС. Відповідно до Керівних принципів Європейського агентства з оцінювання лікарських засобів (ЕМЕА) (СРМР/ЕWР/QWР/1401/98), дослідження біоеквівалентності для цього препарату не потрібне через його лікарську форму у вигляді шипучих таблеток.)
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ст. 10 (1) Директиви 2001/83/ЕС.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	-
6. Фаза клінічного випробування	Відповідно до Керівних принципів Європейського агентства з оцінювання лікарських засобів (ЕМЕА) (СРМР/ЕWР/QWР/1401/98), дослідження біоеквівалентності для цього препарату не потрібне через його лікарську форму у вигляді шипучих таблеток.
7. Період проведення клінічного випробування	з _____ по _____ Не застосовується
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Не застосовується
9. Кількість досліджуваних	Запланована: Фактична: Не застосовується
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Не застосовується
11. Дизайн клінічного випробування	Не застосовується
12. Основні критерії включення	Не застосовується
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується



14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовується
18. Статистичні методи	Не застосовується
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Не застосовується
20. Результати ефективності	Не застосовується
21. Результати безпеки	Не застосовується
22. Висновок (заключення)	Перед застосуванням шипучі таблетки N-ацетилцистеїну розчиняють у воді. Таким чином, досліджуваний препарат застосовують у вигляді водного розчину, який має таку ж концентрацією активної речовини, як і інноваційний препарат. Допоміжні речовини, що входять до складу препарату – це речовини, які часто використовуються у фармацевтичній галузі. Тому немає необхідності проводити будь-яке дослідження біоеквівалентності, як зазначено в СРМР/EWP/QWP/1401/98 Rev.1.

Уповноважена особа _____
заявника в Україні

**Директор Представництва
«Мега Лайфсайенсз Паблік Компані Лімітед»**



Ядав Мохан Рамчандра

¹ E. Houtmeyers et al. Effects of drugs on mucus clearance, *Eur Respir J* 1999; 14: 452±467

² S. Fishbane et al. N-Acetylcysteine In The Prevention Of Radiocontrast-Induced Nephropathy, *J Am Soc Nephrol* 15: 251–260, 2004

³ PDRhealth, Acetylcysteine, www.pdrhealth.com - link

⁴ NACSYS 600mg Effervescent Tablets. Summary of Prescribing Information. Updated October 2017. Available online: https://www.medicines.org.uk/emc/product/8576/smpc#PRECLINICAL_SAFETY

ЗВІТ

про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	МУКЛЕАР (MUCLEAR)
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ст. 10 (1) Директиви 2001/83/ЕС.
2) Проведені дослідження	Не застосовується
2. Фармакологія:	
1) Первинна фармакодинаміка	<p>N-ацетилцистеїн та S-карбоксиметилцистеїн – це муколітичні засоби широкого застосування, заявлені як такі, що розривають дисульфідні зв'язки глікопротеїнів, що знаходяться в мокротинні, завдяки своїм вільним сульфідрильним групам, що призводить до зменшення в'язкості мокротиння.¹</p> <p>Ранні дослідження фармакології N-ацетилцистеїну уповільнювались через труднощі в аналізі. Значна частина цієї проблеми пов'язана з великою активністю тіолової (S-H) групи препарату, яка реагує <i>in vivo</i> з утворенням дисульфідних зв'язків, окислюючи лікарський засіб. Таким чином, препарат може у вільній формі виявлятися у сироватці крові або у зв'язаній – в дисульфідних зв'язках з широким спектром білків. Отже, аналітична система повинна мати здатність вимірювати як відновлений, так і окислений N-ацетилцистеїн, який присутній у розчинних та білкових фракціях зразка.²</p> <p>За допомогою таких методів було встановлено, що період напіввиведення NAC з плазми крові після внутрішньовенних ін'єкцій становить приблизно від 6 до 40 хв. Було виявлено, що вільний лікарський засіб не виявляється, а окислений NAC був присутній лише у низьких концентраціях після перорального введення 200 мг NAC. Вважалось, що біодоступність менше 5% зумовлена великим метаболізмом першого проходження. Крім того, було продемонстровано, що внутрішньовенно введений N-ацетилцистеїн в значній мірі зв'язується з плазмою та білками тканин, утворюючи дисульфідні зв'язки. Як результат, мало вільного NAC циркулює навіть після внутрішньовенного введення.²</p>



	<p>Останнім часом спостерігається значне зростання інтересу до антиоксидантних властивостей N-ацетилцистеїну. Оксидативний стрес виникає в результаті дисбалансу між реактивними формами кисню (РФК) та рідними антиоксидантними системами в організмі. N-ацетилцистеїн є представником великої групи екзогенних антиоксидантних лікарських засобів, які можуть захищати від оксидативного пошкодження тканин. Антиоксидантна дія N-ацетилцистеїну може бути безпосередньо пов'язана із самим препаратом або з вторинною індукцією вироблення глутатіону. Серед прямих ефектів N-ацетилцистеїну є реакції з гідроксильними радикалами (ОН), що призводить до їх інактивації. У процесі N-ацетилцистеїн перетворюється в напівпродукти тілових радикалів N-ацетилцистеїну і, в кінцевому результаті, в дисульфід N-ацетилцистеїну. Реакція з ОН є швидкою та енергійною, з константою швидкості $1,36 \times 10_{10} \text{ M}_{-1} \text{ сек}_{-1}$. Препарат є менш ефективним поглиначем супероксидного аніону ($\text{O}_2\text{-1}$) та перекису водню (H_2O_2). Як правило, опубліковані дослідження безпосереднього антиоксидантного впливу N-ацетилцистеїну проводились <i>in vitro</i>. Значимість сумнівна, враховуючи згадану вище фармакокінетику N-ацетилцистеїну. Незначна кількість послабленого N-ацетилцистеїну насправді потрапляє в системний кровотік після перорального застосування²</p>
2) Вторинна фармакодинаміка	Дані відсутні
3) Фармакологія безпеки	Дані відсутні
4) Фармакодинамічні взаємодії	Дані відсутні
3. Фармакокінетика:	
1) Аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	Дані відсутні
2) Всмоктування	N-ацетилцистеїн швидко абсорбується із шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація в плазмі досягається приблизно через 0,5-1 годину після перорального прийому. ³
3) Розподіл	N-ацетилцистеїн метаболізується до N-ацетилцистеїну, N, N-діацетилцистеїну та L-цистеїну. Сам L-цистеїн метаболізується до глутатіону, білка, таурину та сульфату. Вірогідно, через метаболізм у стінках кишечника та ефект



	«першого проходження» біодоступність ацетилцистеїну низька. T1/2 N-ацетилцистеїну становить 6,25 години після прийому. ³
4) Метаболізм	Після пероральної інгаляції або інтратрахеального закапування більша частина введеного препарату бере участь у сульфгідрил-дисульфідній реакції; решта абсорбується з легеневого епітелію, деацетилюється печінкою до цистеїну, а згодом метаболізується. Ацетилцистеїн піддається швидкому деацетилюванню in vivo з отриманням цистеїну або окисленню з отриманням діацетилцистину.
5) Виведення	Після внутрішньовенного введення ацетилцистеїну середній період напіввиведення становить 5,6 та 11 годин у дорослих та у новонароджених відповідно. Середній період напіввиведення збільшився на 80% у пацієнтів з тяжким ураженням печінки (тобто алкогольним цирозом (7-13 балів за шкалою Чайлд-П'ю) або первинний та/або вторинний біліарний цироз (5-11 балів за шкалою Чайлд-П'ю)
6) Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Немає даних про доклінічні взаємодії ліків.
7) Інші фармакокінетичні дослідження	Дані відсутні
4. Токсикологія:	
1) Токсичність у разі одноразового введення	Дані доклінічних досліджень ацетилцистеїну, основані на звичайних дослідженнях фармакології безпеки, токсичності у разі повторних введень, генотоксичності, можливого канцерогенного впливу та репродуктивної токсичності, не вказують на ризик для людини. ⁴
2) Токсичність у разі повторних введень	Дослідження токсичності у разі повторних введень у різних тварин (щурів та собак) тривалістю до одного року не показали патологічних змін. ⁵



3) Генотоксичність: in vitro	<p>N-ацетилцистеїн зі стійкою ефективністю знижував мутагенну активність деяких мутагенів прямої дії, які, як повідомляється, виявляються в сигаретному димі, наприклад, формальдегід (як у рідкій, так і в пароподібній формі, метаболіт уретану вінілкарбамат епоксид, металевий біхромат натрію та агрохімічний каптан.</p> <p>NAC був досить ефективним у пригніченні прямої мутагенності РФК (реактивних форм кисню), наприклад, шляхом послаблення генотоксичності пероксидів, включаючи гідропероксид цимолу та пероксид водню. Захисні ефекти також спостерігалися при випробуванні NAC щодо генотоксичності свіжовироблених РФК, наприклад ОН, що утворюються шляхом інкубації фагоцитарного лейкоцитів людини з бактеріями, та щодо супероксидного аніону (O₂-), що утворюється внаслідок моноелектричного відновлення в реакції між ксантиноксидазою та гіпоксантином із подальшим перетворенням у H₂O₂ за участі супер-оксиддисмутази.⁶</p>
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Дані відсутні
4) Канцерогенність:	Дані доклінічних досліджень ацетилцистеїну, основані на звичайних дослідженнях фармакології безпеки, токсичності у разі повторних введень, генотоксичності, можливого канцерогенного впливу та репродуктивної токсичності, не вказують на ризик для людини.
Довгострокові дослідження	Дані відсутні
Короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дані відсутні
додаткові дослідження	Дані відсутні
5) Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дані доклінічних досліджень ацетилцистеїну, основані на звичайних дослідженнях фармакології безпеки, токсичності у разі повторних введень, генотоксичності, можливого канцерогенного впливу та репродуктивної токсичності, не вказують на ризик для людини.
Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Дані доклінічних досліджень ацетилцистеїну, основані на звичайних дослідженнях фармакології безпеки, токсичності у разі повторних введень, генотоксичності, можливого канцерогенного впливу та репродуктивної токсичності, не вказують на ризик для людини.
Ембріотоксичність	Дослідження ембріотоксичності у вагітних кролів та щурів під час органогенезу не показали жодних



	наслідків для розвитку. У дослідженнях фертильності, пери- та постнатальних дослідженнях на щурах не було зафіксовано негативних наслідків для пологів та лактації, а також для фізичного розвитку та дозрівання потомства.
Пренатальна і постнатальна токсичність	Дані відсутні.
Дослідження, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дані відсутні.
6) Місцева переносимість	Дані відсутні
7) Додаткові дослідження токсичності:	Дані відсутні
Антигенність (утворення антитіл)	Дані відсутні
Імунотоксичність	Дані відсутні
Дослідження механізмів дії	Дані відсутні
Лікарська залежність	Дані відсутні
Токсичність метаболітів	Дані відсутні
Токсичність домішок	Дані відсутні
Інше	Дані відсутні
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Це доклінічне резюме супроводжує заявку на продаж загальної лікарської форми ацетилцистеїну 600 мг, шипучих таблеток для перорального застосування.</p> <p>Медичні переваги, які слід очікувати від цих препаратів, подібні до тих, що є в існуючих лікарських форм, і як незапатентовані препарати, вони повинні забезпечити додаткову перевагу у вартості перед існуючими препаратами.</p>

Уповноважена особа заявника в Україні _____

Директор Представництва

«Мега Лайфсайенсіс Паблік Компані Лімітед»



Ядав Мохан Рамчандра

Nonclinical Summary

1. Medicinal product name (marketing authorization number, if available):	MUCLEAR
1) Medicinal product type that has been registered or is to be registered	Art. 10 (1) of Directive 2001/83/EC
2) Conducted Studies	Not Applicable
2. Pharmacology:	
1) Primary Pharmacodynamics	<p>N-acetylcysteine and S-carboxymethylcysteine, widely used mucolytic agents, are claimed to break the disulphide bonds of the glycoproteins present in the mucus because of their free sulphhydryl groups, thereby leading to a reduction in the viscosity of the mucus.¹</p> <p>Early studies of NAC pharmacology were hindered by difficulty in analysis. Much of this problem relates to the great activity of the drug's thiol (S-H) group, which reacts <i>in vivo</i> to form disulfide linkages, oxidizing the drug. The drug may, therefore, be found in free form in serum or bound in disulfide linkages with a wide variety of proteins. The analytic system must, therefore, be able to measure both reduced and oxidized NAC present in soluble and proteinaceous fractions of the sample.²</p> <p>Using such methods, it has been found that the plasma half-life of NAC after intravenous injection is approximately 6 to 40 min. It was found that free drug was undetectable, and oxidized NAC was present only in low concentrations, after oral administration of 200 mg of NAC. The less than 5% bioavailability was believed to be due to extensive first pass metabolism. Furthermore, it was demonstrated that intravenously administered NAC binds extensively to plasma and tissue proteins, forming disulfides As a result, little free NAC circulates even after intravenous injection.²</p> <p>Recently, there has been a great increase in interest regarding NAC antioxidant properties. Oxidative stress occurs as a result of an imbalance between reactive oxygen species (ROS) and the body's native antioxidant systems. NAC is one of a large group of exogenous antioxidant drugs that may protect against oxidative tissue injury. The antioxidant effects of NAC may be directly related to the drug itself or to the secondary induction of glutathione production. Among direct effects of NAC are reactions with hydroxyl radicals (OH), resulting in their inactivation (2). In the</p>

	<p>process NAC is converted into NAC thiol radical intermediates, and finally into NAC disulfide. The reaction with $\cdot\text{OH}$ is rapid and vigorous, with a rate constant of $1.36 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$. The drug is a less effective scavenger of superoxide anion ($\text{O}_2^{\cdot-}$) and hydrogen peroxide (H_2O_2). Published studies of direct antioxidant effects of NAC have generally been performed <i>in vitro</i>. The significance is questionable given the pharmacokinetics of NAC discussed above. Little reduced NAC actually reaches the bloodstream after oral administration.²</p>
2) Secondary Pharmacodynamics	No data available
3) Safety Pharmacology	No data available
4) Pharmacodynamic Drug Interactions	No data available
3. Pharmacokinetics:	
1) Analytical methods and reports on their validation	No data available
2) Absorption	NAC is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract. Peak plasma concentrations are observed approximately 0.5 to 1 hour following oral administration of doses. ³
3) Distribution	NAC is metabolized to N-acetylcysteine, N, N-diacetylcysteine and L-cysteine. L-cysteine itself is metabolized to glutathione, protein, taurine and sulfate. NAC has low bioavailability, probably because of its extensive first-pass metabolism in the liver. The terminal half-life of total NAC is approximately 6.25 hours after ingestion. ³
4) Metabolism	Following oral inhalation or intratracheal instillation, most of the administered drug appears to participate in the sulfhydryl-disulfide reaction; the remainder is absorbed from the pulmonary epithelium, deacetylated by the liver to cysteine, and subsequently metabolized. Acetylcysteine undergoes rapid deacetylation <i>in vivo</i> to yield cysteine or oxidation to yield diacetylcysteine.
5) Excretion	Following IV administration of acetylcysteine, mean elimination half-lives of 5.6 and 11 hours have been reported in adults and in neonates, respectively. The mean elimination half life was increased by 80% in patients with severe liver damage (i.e., alcoholic cirrhosis (Child-Pugh score of 7-13) or primary and/or secondary biliary cirrhosis (Child-Pugh score of 5-11)).
6) Pharmacokinetic Drug Interactions (nonclinical)	No nonclinical drug-interaction data available.



	dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and toxicity to reproduction do not indicate a risk to humans.
Embryotoxicity	Embryotoxicity studies in pregnant rabbits and rats during organogenesis did not show any developmental effects. In fertility studies, peri- and postnatal study with rats, no adverse effects on delivery and lactation or on physical development and maturation of the offspring were noted.
Prenatal and postnatal toxicity	No data available.
Studies in which the offspring (juvenile animals) are dosed and/or further evaluated	No data available.
6) Local Tolerance	No data available
7) Other Toxicity Studies:	No data available
Antigenicity (antibody production)	No data available
Immunotoxicity	No data available
Mechanistic studies	No data available
Dependence	No data available
Metabolites toxicity	No data available
Impurities toxicity	No data available
Other	No data available
5. Nonclinical conclusions	<p>This non clinical summary accompanies an application to market a generic formulation of acetylcysteine 600 mg effervescent tablets for oral use.</p> <p>The medical benefits to be expected from these formulations are similar to those of existing formulations and as a non-proprietary preparation they should offer an additional cost advantage over the existing products.</p>

Applicant (marketing authorization holder)

Mr. Snehal Mehta
QA & Regulatory Affairs Director



Clinical Trial Report

1. Medicinal product name (marketing authorization number, if available)	MUCLEAR
2. Applicant	Mega Lifesciences Public Company Limited
3. Manufacturer	Neutec Ilac San. Tic. A.S.
4. Performed studies:	No (Applicant not performed any new clinical studies; however the Module 2.5 Clinical overview provides complete Safety and efficacy of NAC. According to EMEA Guideline (CPMP/EWP/QWP/1401/98) bioequivalence study is not required for this product due to its pharmaceutical dosage form as effervescent tablet.)
1) Medicinal product type that has been registered or is to be registered	Art. 10 (1) of Directive 2001/83/EC
5. Full title of the clinical trial, clinical trial code	-
6. Clinical trial phase	According to EMEA Guideline (CPMP/EWP/QWP/1401/98) bioequivalence study is not required for this product due to its pharmaceutical dosage form as effervescent tablet.
7. Clinical trial period	from _____ to _____ Not applicable
8. Countries where the clinical trial has been performed	Not applicable
9. Number of subjects	Planned: Actual: Not applicable
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	Not applicable
11. Clinical trial design	Not applicable
12. Basic inclusion criteria	Not applicable
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Not applicable
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	Not applicable
16. Efficacy evaluation criteria	Not applicable



17. Safety evaluation criteria	Not applicable
18. Statistical methods	Not applicable
19. Demographic profile of the study population (gender, age, race, etc.)	Not applicable
20. Efficacy outcomes	Not applicable
21. Safety outcomes	Not applicable
22. Summary (conclusion)	The N-acetylcysteine effervescent tablets are dissolved in water before administration. Therefore, the test product is administered as an aqueous solution, at the same concentration of active substance as the innovator product. The excipients used in the formulation are well-used compound in pharmaceutical area. Therefore there is no need to carry out any bioequivalence study as directed in CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1.

Applicant (marketing authorization holder)

Mr. Snehal Mehta
QA & Regulatory Affairs Director



¹ E. Houtmeyers et al. Effects of drugs on mucus clearance, *Eur Respir J* 1999; 14: 452±467

² S. Fishbane et al. N-Acetylcysteine In The Prevention Of Radiocontrast-Induced Nephropathy, *J Am Soc Nephrol* 15: 251–260, 2004

³ PDRhealth, Acetylcysteine, www.pdrhealth.com - link

⁴ NACSYS 600mg Effervescent Tablets. Summary of Prescribing Information. Updated October 2017. Available online: https://www.medicines.org.uk/emc/product/8576/smpc#PRECLINICAL_SAFETY

