

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):	ЄВРОСЕК (EUROSEC), гранули для оральної суспензії 10 мг та 30 мг (Міжнародна непатентована назва: рацекадотрил)				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	o	так	•	Ні	якщо ні, обґрунтувати Препарат ЄВРОСЕК (EUROSEC), гранули для оральної суспензії 10 мг, 30 мг (Міжнародна непатентована назва: рацекадотрил) генеричний лікарський засіб, виробництва Атена Драг Делівері Солюшнз ПБТ. ЛТД., Індія, заявник Євро Лайфкер Прайвіт Лімітед, Індія, подається на державну реєстрацію за типом Заяви та Реєстраційної форми на генеричний лікарський засіб. Виробником не проводились

		<p>власні доклінічні дослідження у відповідності до регуляторних вимог ЄС, США та України [1] до матеріалів реєстраційного досьє на генеричні лікарські засоби. Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості діючої речовини: рацекадотрил є добре відомими. Беручи до уваги, що зазначена діюча речовина відома більше 20 років та використовується у клінічній практиці більше 15 років, Заявник не надає ніяких додаткових доклінічних досліджень, окрім огляду фармакологічних та токсикологічних властивостей, описаних у наукових літературних джерелах.</p>
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: <i>in vitro</i>	
<i>in vivo</i> (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	
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	
б) 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	<p>Препарат ЄВРОСЕК (EUROSEC), гранули для оральної суспензії 10 мг, 30 мг, виробництва Атена Драг Делівері Солюшнз ПБТ. ЛТД., Індія, є генеричним лікарським засобом, що доведено проведеним дослідженням:</p> <p>«Рандомізоване, відкрите, збалансоване, з</p>

двома схемами лікування, у двох періодах, двопослідовне, з разовою дозою, перехресне дослідження біоеквівалентності Рацекадотрилу Атена 30 мг у саше, виробництва Атена Драг Делівері Солюшнз ПВТ. ЛТД., Індія (Athena Drug Delivery Solutions Pvt. Ltd., India) з Тіорфан, 30 мг у саше, виробництва Біопроджет, Франція (Bioprojet, France) на нормальних, здорових, дорослих добровольцях, чоловіках та жінках, під час голодування» Виробником не проводились власні доклінічні дослідження у відповідності до регуляторних вимог ЄС, США та України [1] до матеріалів реєстраційного досьє на генеричні лікарські засоби. Надаємо огляд фармакологічних та токсикологічних властивостей рацекадотрилу, які описані у наукових літературних джерелах.

Заявник (Євро
Лайфкер
Прайвіт Лімітед,
Індія)

(підпис)

Бхагаг Санджів Кумар
(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)	ЄВРОСЕК (EUROSEC), гранули для оральної суспензії 10 мг та 30 мг (Міжнародна непатентована назва: рацекадотрил)			
2. Заявник	Євро Лайфкер Прайвіт Лімітед, Індія			
3. Виробник	Атена Драг Делівері Солюшнз ПБТ. ЛТД., Індія			
4. Проведені дослідження:	•	Так	o	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	«Рандомізоване, відкрите, збалансоване, з двома схемами лікування, у двох періодах, двопослідовне, з разовою дозою, перехресне дослідження біоеквівалентності Рацекадотрилу Атена 30 мг у саше, виробництва Атена Драг Делівері Солюшнз ПБТ. ЛТД., Індія (Athena Drug Delivery Solutions Pvt. Ltd., India) з Тіорфан, 30 мг у саше, виробництва Біопроджет, Франція (Bioprojet, France) на нормальних, здорових, дорослих добровольцях, чоловіках та жінках, під час голодування» Study No.: ARL/16/131 Звіт 6.11.2017			
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності			

7. Період проведення клінічного випробування	з 18.04.2017 по 11.05.2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	48 (34 чоловіків та 14 жінок)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Мета:</u> Основна мета полягала в тому, щоб продемонструвати біоеквівалентність між досліджуваним препаратом: Рацекадотрил Атена, 30 мг, у саше та препаратом порівняння: Тіорфан 30 мг, у саше у здорових, дорослих, чоловіків та жінок, під час голодування.</p> <p><u>Вторинні цілі:</u> Моніторинг несприятливих подій та забезпечення безпеки суб'єктів, які беруть участь у дослідженні.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, збалансоване, з двома схемами лікування, у двох періодах, двопослідовне, з разовою дозою, перехресне дослідження біоеквівалентності Рацекадотрилу Атена 30 мг у саше, виробництва Атена Драг Делівері Солюшнз ПВТ. ЛТД., Індія (Athena Drug Delivery Solutions Pvt. Ltd., India) з Тіорфан, 30 мг у саше, виробництва Біопроджет, Франція (Bioprojet, France) на нормальних, здорових, дорослих добровольцях, чоловіках та жінках, під час голодування»
12. Основні критерії включення	<p>Готовність дати усвідомлену згоду на участь у дослідженні.</p> <p>Розуміння природи та мети дослідження та готовність виконувати вимоги всієї процедури.</p> <p>Здорові, дорослі, чоловіки та не вагітні жінки, у віковому діапазоні від 18 до 45 років.</p> <p>Індекс маси тіла (ІМТ) 18,5-30 кг / м²</p> <p>Добровольці, які були здоровими, що було визначено клінічним анамнезом, фізичними обстеженнями, вимірюванням життєво важливих ознак, ЕКГ, клінічними лабораторними оцінками та відповідали всім іншим критеріям.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ЄВРОСЕК (EUROSEC), гранули для оральної суспензії 30 мг

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ТІОРФАН, (TIORFAN®), гранули для оральної суспензії 30 мг (Міжнародна непатентована назва: рацекадотрил)		
15. Супутня терапія	відсутня		
16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність досліджуваного та препарату порівняння визначали за фармакокінетичними та статистичними параметрами. Критерії біоеквівалентності: Довірчий інтервал 90% середнього геометричного співвідношення C_{max} та AUC_{0-t} між досліджуваним та препаратом порівняння в межах від 80,00% до 125,00% для Thiorphan		
17. Критерії оцінки безпеки	Під час дослідження, оцінку безпеки оцінювали шляхом моніторингу побічних явищ, реєстрації життєвих ознак та клінічного обстеження через регулярні проміжки часу. Оцінки безпеки базувались на медичному огляді побічних дій (AEs), серйозних побічних дій (SAEs), результатах обстеження, життєво важливих ознак, оцінці смаку випробуваного, оцінці безпеки слизової оболонки порожнини рота та результатах клінічної лабораторії.		
18. Статистичні методи	ANOVA проводили на фармакокінетичних параметрах, трансформованих журналом C_{max} , AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} , при рівні α 0,05 для Thiorphan. Довірчі інтервали 90% для співвідношення геометричних засобів для фармакокінетичних параметрів, трансформованих журналом C_{max} та AUC_{0-t} для Thiorphan, виконували за допомогою програмного забезпечення SAS® (версія 9.2)		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дорослі здорові добровольці, чоловіки та не вагітні жінки, віком від 18 до 45 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 (маса, кг)/(ріст, м) ² включно, стан здоров'я яких було підтверджено медичним обстеженням та результатами лабораторних досліджень.		
20. Результати ефективності	Всього 48 (34 чоловіків та 14 жінок) здорові, дорослі, чоловіки та не вагітні жінки були задіяні в цьому дослідженні. 48 обстежених завершили клінічну фазу успішно. Проаналізовано зразки плазми 48 добровольців. Дані 48 добровольців були розглянуті для фармакокінетичного аналізу. Був проведений тест Лунда. Дані 48 добровольців були враховані для статистичного аналізу Thiorphan. Дані наведені нижче:		
	Параметри	Середня геометрія	% Співвідношення 90% довірчий інтервал для журналу перетворені дані

	Тест (Т)	Референс (Р)	T/P	Нижня межа	Верхня межа
AUC _{0-t}	133.3417	141.2866	94.3768	90.0965	98.8604
C _{max}	47.1924	53.5586	88.1137	80.3078	96.6783

Загалом, дослідження було завершено в повному обсязі 48 суб'єктами. Усі сорок вісім (48) суб'єктів добре переносили досліджувані продукти. Жодних випадків смерті, серйозних несприятливих подій та інших значущих несприятливих подій не спостерігалось. Це дослідження було проведено відповідно до належних клінічних практик ІСН.

На підставі вищезазначених результатів можна зробити висновок, що тестова рецептура досліджуваного препарату Рацекадотрил Атена, гранули для оральної суспензії 30 мг, виробництва Атена Драгс Делівері Солютіонс Пвт. Лтд., Індія є біоеквівалентною препарату порівняння ТІОРФАН, (TIORFAN, рацекадотрил), гранули для оральної суспензії 30 мг, виробництва Біопроджет, Франція (згідно Рекомендацій ЕМА ЄС до вивчення біоеквівалентності, 2010).

21. Результати безпеки

І досліджуваний препарат і препарат порівняння добре переносились добровольцями. Жодних серйозних чи значущих несприятливих подій не спостерігалось протягом всього дослідження. Були проведені лабораторні значення, які були в межах нормального референтного діапазону, оцінювались або клінічно значимі, або незначні на основі клінічно прийнятних значень. Клінічно значущих результатів не спостерігалось протягом усього курсу дослідження. Значення, які були клінічно незначними, фіксувались у формі звіту.

22. Висновок (заключення)

Досліджуваний препарат: Рацекадотрил (ЄВРОСЕК/EUROSEC), гранули для оральної суспензії 30 мг, виробництва Атена Драг Делівері Солюшнз Пвт. Лтд, Індія (Athena Drug Delivery Solutions Pvt. Ltd., India) та препарат порівняння ТІОРФАН, (TIORFAN, рацекадотрил), гранули для оральної суспензії 30 мг, виробництва Біопроджет, Франція (Bioprojet, France) є біоеквівалентними.

Заявник (Євро
Лайфкер
Прайвіт
Лімітед, Індія)


Бхагат Санджів Кумар (П. І. Б.)

(підпис)

