

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):	<i>Азагілін® Асіно</i>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний однокомпонентний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати <i>Зазначений лікарський засіб відноситься до генеричних препаратів, дослідження із доведеною еквівалентністю до референтного препарату.</i>
2. Фармакологія:	Не застосовується
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується
3) фармакологія безпеки	Не застосовується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується
2) всмоктування	Не застосовується

3) розподіл	Не застосовується
4) метаболізм	Не застосовується
5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується
3) генотоксичність: in vitro	Не застосовується
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Не застосовується
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується

пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується
б) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Не застосовується

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

 (підпис)
Сороколєтова А. Б.
(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)	<i>Азагілін® Асіно</i>
2. Заявник	<i>ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»</i>
3. Виробник	<i>Дженефарм СА/ Generpharm SA</i>
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Генеричний однокомпонентний лікарський засіб</i>

5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<i>Звіт з клінічного дослідження: Код протоколу: дослідження 1767</i> <i>Однодозове, рандомізоване, відкрите, перехресне, опорне, порівняльне дослідження біодоступності таблеток Разагіліну (у вигляді тартрату) по 1 мг (Generpharm SA, Греція) та Азілекту (разагілін у вигляді мезилату) по 1 мг (Teva Pharma GmbH, Німеччина) за участю здорових добровольців як чоловіків так і жінок, натще.</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Дослідження біоеквівалентності (Фаза I)</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>3 18 листопада 2014 по 4 грудня 2014</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Канада</i>
9. Кількість досліджуваних	<i>До дослідження було включено 46 суб'єктів. 45 суб'єктів завершили дослідження.</i>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<i>Метою цього дослідження було порівняння швидкості та ступню всмоктування Разагіліну/Азагіліну® Асіно таблеток, по 1 мг (тестовий продукт) та Азілект таблеток, по 1 мг (референтний продукт), який приймався суб'єктами дослідження по одній таблетці натще.</i>
11. Дизайн клінічного випробування	<i>Рандомізоване, відкрите, перехресне, опорне, з використанням однакового дозування досліджувальних продуктів, порівняльне дослідження біодоступності.</i>
12. Основні критерії включення	<i>Здорові добровольці віком від 18 років та старше з індексом маси тіла (BMI) >18,5 та <30,0 кг/м², без шкідливих звичок, відсутністю клінічно важливих відхилень, та дотримувались контрацепції під час проведення дослідження</i>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<i>Азагілін® Асіно, таблетки, по 1 мг</i> <i>Спосіб застосування:</i> <i>Доза: 1 таблетка по 1 мг.</i> <i>Шлях введення: перорально натще.</i>

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><i>Азілект, таблетки, по 1 мг</i> <i>Спосіб застосування:</i> <i>Доза: 1 таблетка по 1 мг.</i> <i>Шлях введення: перорально натще.</i></p>																				
15. Супутня терапія	<p><i>Супутня терапія не застосовувалася.</i></p>																				
16. Критерії оцінки ефективності	<p><i>Оцінку біоеквівалентності проводили шляхом порівняння фармакокінетичних параметрів досліджуваного препарату Азагілін® Асіно таблетки, по 1 мг та референтного препарату Азілект, таблетки, по 1 мг.</i></p> <p><i>Встановлення біоеквівалентності проводилося підрахунком 90% довірчого інтервалу для співвідношення середніх геометричних параметрів AUC_{0-1} та C_{max}, для тестового та референтного продуктів, які повинні знаходитися в діапазоні прийнятності від 80.00% до 125.00%.</i></p>																				
17. Критерії оцінки безпеки	<p><i>Безпека була оцінена під час проведення дослідження по критеріям оцінки безпеки таким як: наявність побічних явищ, виміром життєво важливих показників та виконанням стандартних лабораторних аналізів (Загальний аналіз сечі, Біохімія, Гематологія, ГХЛ (лише для жінок) т. ін.)</i></p>																				
18. Статистичні методи	<p><i>Фармакокінетичні параметри були проаналізовані з використанням моделі дисперсійного аналізу (ANOVA). Для виконання дисперсійного аналізу було використано логарифмічно трансформовані данні, які були розраховані для AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max} та логарифмічно нетрансформовані дані для показників T_{max}, λ та $T_{1/2}$. T_{max} аналізували за допомогою додаткового непараметричного тесту.</i></p> <p><i>90% довірчі інтервали (CI) Досліджуваний продукт/Препарат порівняння для співвідношення середніх геометричних AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} і C_{max} були розраховані на основі середніх найменших квадратів (LSMEANS) та ESTIMATE ANOVA.</i></p>																				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p><i>Описова статистика демографічних показників досліджуваних суб'єктів у проведенні фармакокінетичного аналізу (N=45)</i></p> <table border="1" data-bbox="600 1142 1928 1321"> <thead> <tr> <th><i>Параметр</i></th> <th><i>Вік (роки)</i></th> <th><i>Зріст (см)</i></th> <th><i>Вага (кг)</i></th> <th><i>ІМТ (кг/м²)</i></th> <th colspan="2"><i>Расова/ Етнічна приналежність</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2"><i>Значення±SD</i></td> <td><i>43</i></td> <td><i>169,4</i></td> <td><i>72,8</i></td> <td><i>25,3</i></td> <td><i>Біла</i></td> <td><i>17</i></td> </tr> <tr> <td><i>12</i></td> <td><i>10,1</i></td> <td><i>12,7</i></td> <td><i>2,9</i></td> <td><i>Чорна</i></td> <td><i>11</i></td> </tr> </tbody> </table>	<i>Параметр</i>	<i>Вік (роки)</i>	<i>Зріст (см)</i>	<i>Вага (кг)</i>	<i>ІМТ (кг/м²)</i>	<i>Расова/ Етнічна приналежність</i>		<i>Значення±SD</i>	<i>43</i>	<i>169,4</i>	<i>72,8</i>	<i>25,3</i>	<i>Біла</i>	<i>17</i>	<i>12</i>	<i>10,1</i>	<i>12,7</i>	<i>2,9</i>	<i>Чорна</i>	<i>11</i>
<i>Параметр</i>	<i>Вік (роки)</i>	<i>Зріст (см)</i>	<i>Вага (кг)</i>	<i>ІМТ (кг/м²)</i>	<i>Расова/ Етнічна приналежність</i>																
<i>Значення±SD</i>	<i>43</i>	<i>169,4</i>	<i>72,8</i>	<i>25,3</i>	<i>Біла</i>	<i>17</i>															
	<i>12</i>	<i>10,1</i>	<i>12,7</i>	<i>2,9</i>	<i>Чорна</i>	<i>11</i>															

						Азійська	4
	Середнє значення	44	168,8	72,8	25,6	Місцевий	0
	Діапазон	18 - 67	146,7 195,3	– 46,3 – 103,3	– 19,0 – 29,4	Латиноа- мериканська	13

IMT- Індекс маси тіла
SD-стандартне відхилення

20. Результати ефективності

Ефективність оцінювали за обчисленням 90% довірчого інтервалу для співвідношення геометричних значень таких параметрів як : AUC_{0-t} and C_{max} .

Середні фармакокінетичні параметри разагіліну для референтного продукту (Азілект, таблетки, по 1 мг) та досліджуваного продукту (Азагілін® Асіно таблетки, по 1 мг)

Параметри	Середні геометричні Середні арифметичні значення (CV %)		Середнє геомет- ричне співвід- ношення	90 % довірчий інтервал	Внутріш- ньо-суб'єк- тний коефі- цієнт варіації (CV %)		
	Досліджуваний продукт (A)	Препарат порівняння (B)					
AUC_t (ng×год/мл) (45 /45)	4747,26 4981,81	(32,24)	4774,01 4934,90	(25,29)	99,44	94,66 – 104,46	13,96
AUC_{inf} (ng×год/мл) (45 /45)	4832,08 5072,54	(32,50)	4857,63 5022,14	(25,41)	99,47	94,73 – 104,46	13,86
C_{max} (ng/мл) (45 /45)	6747,88 7281,39	(38,02)	6803,76 7294,41	(36,06)	99,18	89,46 – 109,95	29,74
T_{max}^* (год) (45 /45)	0,42 (0,17 – 1,33)		0,42 (0,18 – 1,00)				
$Lambda^{**}$ (1/год) (45 /45)	0,2706 (32,25)		0,2730 (28,78)				

	$T_{1/2}^{**}$ (год) (45 / 45)	2,81 (30,16)		2,77 (32,60)				
	AUC_t / AUC_{mf}^{**} (45 / 45)	0,9825 (1,05)		0,9829 (1,32)				
	$AUC(res\%)*$ * (45 / 45)	0,0175 (59,11)		0,0171 (76,11)				
<p>** Представлено лише як середнє арифметичне значення (CV%)</p> <p>* Представлено як медіана та діапазон</p>								
21. Результати безпеки	<p>Після прийому випробуваного продукту у суб'єктів спостерігалось 12 легких побічних реакцій. Після прийому референтного продукту у суб'єктів спостерігалось 15 легких побічних реакцій. Загалом після дослідження було виявлено 4 легких побічних реакцій, пов'язаних із клінічними лабораторними тестами. Під час проведення цього дослідження не повідомлялося про серйозні побічних реакції. Як тестовий продукт, так і референтний продукт добре переносилися всіма суб'єктами.</p>							
22. Висновок (заключення)	<p>90 % довірчий інтервал для співвідношення логарифмічних перетворених фармакокінетичних значень C_{max} і AUC_{0-t} для тестового та референтного продуктів знаходиться в діапазоні прийнятності від 80.00 % до 125.00%.</p> <p>Отже, можна зробити висновок, що досліджуваний продукт Азагілін® Асіно, таблетки, по 1 мг та референтний продукт Азілект, таблетки, по 1 мг є біоеквівалентним.</p>							

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
Алла СОРОКОЛІТОВА
 (П. І. Б.)

ACINO UKRAINE LLC,
a company of Acino Group / Switzerland

V. Havel Blvd, 8, Kyiv, 03124, Ukraine
Tel./fax: +38 044 281 23 33
office_ua@acino.swiss
www.acino.ua