

	препарати»
4) фармакодинамічні взаємодії	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти про їх перевірку	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) поглинання	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3) розподіл	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
4) обмін речовин	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
5) виведення	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
4. Токсикологія:	
1) однодозова токсичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
2) токсичність у разі повторного прийому	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
3) генотоксичність:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

in vitro	
in vivo (включаючи додаткову токсикокінетичну оцінку)	
4) канцерогенність:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
тривалі дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
короткотермінові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
або середньої тривалості досліджень	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
додаткові дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
ембріотоксичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
пренатальна та постнатальна токсичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
дослідження, в яких препарат вводять потомству (не дозрілим)	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»

тваринам) та / або оцінюють на довготривалі наслідки	
6) локальна портативність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
7) додаткові дослідження токсичності:	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
антигенність (утворення антитіл)	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
імунотоксичність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
вивчення механізмів дії	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
наркотична залежність	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
токсичність метаболіту	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
токсичність домішок	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
Додаткова інформація	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
5. Висновки доклінічного дослідження	Не надається, тому що Заявка подається в категорії «Генеричні препарати»
Заявник (Власник ДК)	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія Голова Представництва «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»  Пан Віджай Бадекар

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)	Рітраза 5, таблетки по 5 мг Рітраза 10, таблетки по 10 мг
2. Заявник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед; Атланта Аркаде, Марол Чарч Род, Андхері (Іст), Мумбай – 400059, Індія
3. Виробник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед; Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101, Індія.
4. Проведені дослідження: √Так o Ні o якщо Ні – обґрунтуйте	Протокол № BEQ-589-RIZA-2010, Версія № 02 від 19 січня 2011
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Повна назва клінічного випробування: Дослідження біоеквівалентності одноразової дози Ризатриптану бензоату, таблетки по 10 мг (кожна таблетка містить ризатриптану бензоату еквівалентно ризатриптану 10 мг) виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія в порівнянні з MAXALT® (Ризатриптана бензоат) таблетки по 10 мг, (кожна таблетка містить 14,53 мг ризатриптану бензоату еквівалентно ризатриптану 10 мг), що розповсюджується компанією Merck Sharp & Dohme Corp., США, у здорових дорослих добровольців натще. Кодовий номер клінічного випробування: BEQ-589-RIZA-2010
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність

7. Період проведення клінічного випробування	Тривалість клінічної фази: 02 березня 2011 – 29 березня 2011 Тривалість біоаналітичної фази: 26 березня 2011 – 09 квітня 2011 Тривалість статистичної фази: 14 квітня 2011
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 40 (заплановано та зараховано) Фактично: 38 (виконано)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Фармакокінетика: Для оцінки порівняльної пероральної біодоступності одноразової дози Ризатриптану бензоату, таблетки по 10 мг (кожна таблетка містить ризатриптану бензоату, еквівалентну ризатриптану 10 мг), виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія в порівнянні з MAXALT® (Ризатриптану бензоат) таблетки по 10 мг, (кожна таблетка містить 14,53 мг ризатриптану бензоату, що еквівалентно 10 мг ризатриптану), що розповсюджується компанією Merck Sharp & Dohme Corp., США, у здорових дорослих добровольців натще. Безпека: Для моніторингу безпеки та переносимості одноразової пероральної дози Ризатриптану бензоату таблеток по 10 мг при введенні здоровим дорослим добровольцям натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, сліпе, рандомізоване, з двома курсами лікування, з двома періодами, з двома послідовностями, однодозове, перехресне дослідження біоеквівалентності за участю 40 здорових, дорослих добровольців натще.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці у віці від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 кг/м ² до 29,99 кг/м ² (обидва включно) з масою тіла не менше 50 кг (для чоловіків) і з вагою тіла не менше 45 кг (для жінок) та відсутність значущих захворювань, без клінічно значущих лабораторних показників, з відсутністю клінічно значущої історії хвороби та з нормальним фізичним обстеження під час скринінгу, і які відповідають критеріям включення і виключення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Випробуваний лікарський засіб: Ризатриптану бензоату, таблетки по 10 мг (кожна таблетка містить ризатриптану бензоату, еквівалентну ризатриптану 10 мг) Спосіб прийому: Призначають перорально, запиваючи 240 мл води. Доза: 1 таблетка
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб: MAXALT® (Ризатриптану бензоат) таблетки по 10 мг, (кожна таблетка містить 14,53 мг ризатриптану бензоату, що еквівалентно 10 мг ризатриптану) Спосіб прийому: Призначають перорально, запиваючи 240 мл води. Доза: 1 таблетка
15. Супутня терапія	Не визначено

16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність: 90% довірчий інтервал для C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$, критеріїв оцінки ризатриптану сформував основу для висновку про еквівалентність ризатриптану в тестовому (Т) та референтному (R) продуктах. Якщо 90% довірчий інтервал повністю включений в діапазон 80,00-125,00% для логарифмічно перетворених показників C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$, тоді лікування буде визнано біоеквівалентним.																																										
17. Критерії оцінки безпеки	Для моніторингу безпеки та переносимості одноразової пероральної дози Ризатриптану бензоату таблеток по 10 мг при введенні здоровим дорослим добровольцям натще.																																										
18. Статистичні методи	Для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів (C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$) було проаналізовано з використанням моделей ANOVA (модель дисперсійного аналізу). Розрахований 90% довірчий інтервал для співвідношення обох середніх (геометричних) продуктів для C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$. Аналіз співвідношення C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ для тестового та референтного продуктів виражаються у відсотках, а статистичний аналіз проводять за допомогою SAS® версії 9.1.4.																																										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать – чоловіки Вік - від 18 до 45 років Раса - індуци чоловічої статі																																										
20. Результати ефективності	<p>Результати, отримані з логарифмічно трансформованих первинних параметрів ефективності, зведені нижче:</p> <table border="1" data-bbox="480 1019 1460 1657"> <thead> <tr> <th colspan="7" data-bbox="480 1019 1460 1131">Середнє геометричне, Співвідношення, Внутрішньо-суб'єктний С.V., і 90% довірчий інтервал для ризатриптану</th> </tr> <tr> <th data-bbox="480 1137 614 1355" rowspan="2">Фармокінетичні параметри</th> <th colspan="2" data-bbox="619 1137 917 1209">Середнє геометричне</th> <th data-bbox="922 1137 1045 1355" rowspan="2">Співвідношення (Т/Р)</th> <th data-bbox="1050 1137 1157 1355" rowspan="2">Внутрішньо-суб'єктний С.V. (%)</th> <th data-bbox="1161 1137 1268 1355" rowspan="2">Потужність (%)</th> <th data-bbox="1273 1137 1460 1355" rowspan="2">90% довірчий інтервал (%)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="619 1216 758 1355">Тестовий (Т)</th> <th data-bbox="762 1216 917 1355">Референтний (Р)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="480 1361 614 1433">C_{max} (нг/мл)</td> <td data-bbox="619 1361 758 1433">36,457</td> <td data-bbox="762 1361 917 1433">35,900</td> <td data-bbox="922 1361 1045 1433">101,55</td> <td data-bbox="1050 1361 1157 1433">27,03</td> <td data-bbox="1161 1361 1268 1433">94,40</td> <td data-bbox="1273 1361 1460 1433">91,61-112,57</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 1440 614 1534">AUC_{0-t} (нг*год/мл)</td> <td data-bbox="619 1440 758 1534">115,551</td> <td data-bbox="762 1440 917 1534">116,481</td> <td data-bbox="922 1440 1045 1534">99,20</td> <td data-bbox="1050 1440 1157 1534">11,32</td> <td data-bbox="1161 1440 1268 1534">100,00</td> <td data-bbox="1273 1440 1460 1534">94,95-103,64</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 1541 614 1657">$AUC_{0-\infty}$ (нг*год/мл)</td> <td data-bbox="619 1541 758 1657">117,703</td> <td data-bbox="762 1541 917 1657">118,656</td> <td data-bbox="922 1541 1045 1657">99,20</td> <td data-bbox="1050 1541 1157 1657">11,15</td> <td data-bbox="1161 1541 1268 1657">100,00</td> <td data-bbox="1273 1541 1460 1657">95,01-103,57</td> </tr> </tbody> </table>						Середнє геометричне, Співвідношення, Внутрішньо-суб'єктний С.V., і 90% довірчий інтервал для ризатриптану							Фармокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (Т/Р)	Внутрішньо-суб'єктний С.V. (%)	Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)	Тестовий (Т)	Референтний (Р)	C_{max} (нг/мл)	36,457	35,900	101,55	27,03	94,40	91,61-112,57	AUC_{0-t} (нг*год/мл)	115,551	116,481	99,20	11,32	100,00	94,95-103,64	$AUC_{0-\infty}$ (нг*год/мл)	117,703	118,656	99,20	11,15	100,00	95,01-103,57
Середнє геометричне, Співвідношення, Внутрішньо-суб'єктний С.V., і 90% довірчий інтервал для ризатриптану																																											
Фармокінетичні параметри	Середнє геометричне		Співвідношення (Т/Р)	Внутрішньо-суб'єктний С.V. (%)	Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)																																					
	Тестовий (Т)	Референтний (Р)																																									
C_{max} (нг/мл)	36,457	35,900	101,55	27,03	94,40	91,61-112,57																																					
AUC_{0-t} (нг*год/мл)	115,551	116,481	99,20	11,32	100,00	94,95-103,64																																					
$AUC_{0-\infty}$ (нг*год/мл)	117,703	118,656	99,20	11,15	100,00	95,01-103,57																																					
21. Результати безпеки	Один доброволець (доброволець № 35) мав побічну реакцію під час дослідження у період відмивання. Під час оцінки безпеки після дослідження побічні реакції були зареєстровані у 3 добровольців.																																										

22. Висновок (заключення)	<p>90% довірчий інтервал для співвідношення (тестовий/ референтний) C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ для ризатриптану знаходяться в допустимих межах біоеквівалентності 80,00-125,00%.</p> <p>Таким чином, досліджуваний препарат Ризатриптану бензоат, таблетки по 10 мг (кожна таблетка містить ризатриптану бензоату еквівалентно ризатриптану 10 мг) виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія біоеквівалентний референтному лікарському засобу MAXALT® (Ризатриптана бензоат) таблетки по 10 мг, (кожна таблетка містить 14,53 мг ризатриптану бензоату еквівалентно ризатриптану 10 мг), що розповсюджується компанією Merck Sharp & Dohme Corp., США, при прийомі здоровими дорослими добровольцями натще.</p>
---------------------------	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія</p> <p>Голова Представництва «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»</p> <p>Пан Віджай Бадекар</p> 
--	---

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)	Рітраза 5, таблетки по 5 мг Рітраза 10, таблетки по 10 мг
2. Заявник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед; Атланта Аркаде, Марол Чарч Род, Андхері (Іст), Мумбай – 400059, Індія
3. Виробник	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед; Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101, Індія.
4. Проведені дослідження: √Так o Ні o якщо Ні – обґрунтуйте	Протокол № BEQ-590-RIZA-2010, Версія № 02 від 19 січня 2011
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Повна назва клінічного випробування: Дослідження біоеквівалентності одноразової дози Ризатриптану бензоату, таблетки по 10 мг (кожна таблетка містить ризатриптану бензоату еквівалентно ризатриптану 10 мг) виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія в порівнянні з MAXALT® (Ризатриптана бензоат) таблетки по 10 мг, (кожна таблетка містить 14,53 мг ризатриптану бензоату еквівалентно ризатриптану 10 мг), що розповсюджується компанією Merck Sharp & Dohme Corp., США, у здорових дорослих добровольців після прийому їжі. Кодовий номер клінічного випробування: BEQ-590-RIZA-2010
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність

7. Період проведення клінічного випробування	Тривалість клінічної фази: 07 березня 2011 – 30 березня 2011 Тривалість біоаналітичної фази: 13 квітня 2011 – 28 квітня 2011 Тривалість статистичної фази: 29 квітня 2011
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 40 (заплановано та зараховано) Фактично: 39 (виконано)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Фармакокінетика: Для оцінки порівняльної пероральної біодоступності одноразової дози Ризатриптану бензоату, таблетки по 10 мг (кожна таблетка містить ризатриптану бензоату, еквівалентну ризатриптану 10 мг), виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія в порівнянні з MAXALT® (Ризатриптана бензоат) таблетки по 10 мг, (кожна таблетка містить 14,53 мг ризатриптану бензоату, що еквівалентно 10 мг ризатриптану), що розповсюджується компанією Merck Sharp & Dohme Corp., США, у здорових дорослих добровольців після прийому їжі. Безпека: Для моніторингу безпеки та переносимості одноразової пероральної дози Ризатриптану бензоату таблеток по 10 мг при введенні здоровим дорослим добровольцям після прийому їжі.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, сліпе, рандомізоване, з двома курсами лікування, з двома періодами, з двома послідовностями, однодозове, перехресне дослідження біоеквівалентності за участю 40 здорових, дорослих добровольців після прийому їжі.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці у віці від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,50 кг/м ² до 29,99 кг/м ² (обидва включно) з масою тіла не менше 50 кг (для чоловіків) і з вагою тіла не менше 45 кг (для жінок) та відсутність значущих захворювань, без клінічно значущих лабораторних показників, з відсутністю клінічно значущої історії хвороби та з нормальним фізичним обстеження під час скринінгу, і які відповідають критеріям включення і виключення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Випробуваний лікарський засіб: Ризатриптану бензоату, таблетки по 10 мг (кожна таблетка містить ризатриптану бензоату, еквівалентну ризатриптану 10 мг) Спосіб прийому: Призначають перорально, запиваючи 240 мл води. Доза: 1 таблетка
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб: MAXALT® (Ризатриптана бензоат) таблетки по 10 мг, (кожна таблетка містить 14,53 мг ризатриптану бензоату, що еквівалентно 10 мг ризатриптану) Спосіб прийому: Призначають перорально, запиваючи 240 мл води. Доза: 1 таблетка
15. Супутня терапія	Не визначено

16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність: 90% довірчий інтервал для C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$, критеріїв оцінки ризатриптану сформував основу для висновку про еквівалентність ризатриптану в тестовому (Т) та референтному (R) продуктах. Якщо 90% довірчий інтервал повністю включений в діапазон 80,00-125,00% для логарифмічно перетворених показників C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$, тоді лікування буде визнано біоеквівалентним.					
17. Критерії оцінки безпеки	Для моніторингу безпеки та переносимості одноразової пероральної дози Ризатриптану бензоату таблеток по 10 мг при введенні здоровим дорослим добровольцям після прийому їжі.					
18. Статистичні методи	Для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів (C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$) було проаналізовано з використанням моделей ANOVA (модель дисперсійного аналізу). Розрахований 90% довірчий інтервал для співвідношення обох середніх (геометричних) продуктів для C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$. Аналіз співвідношення C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ для тестового та референтного продуктів виражаються у відсотках, а статистичний аналіз проводять за допомогою SAS [®] версії 9.1.3.					
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать – чоловіки Вік - від 18 до 45 років Раса - індуци чоловічої статі					
20. Результати ефективності	Результати, отримані з логарифмічно трансформованих первинних параметрів ефективності, зведені нижче:					
Фармокіне-тичні параметри	Середнє геометричне		Спів-відношення (Т/Р)	Внутрішньо-суб'єктний С.В. (%)	Потужність (%)	90% довірчий інтервал (%)
C_{max} (нг/мл)	31,157	29,598	105,27	25,90	96,30	95,50-116,04
AUC_{0-t} (нг*год/мл)	117,565	115,933	101,41	8,68	100,00	98,10-104,82
$AUC_{0-\infty}$ (нг*год/мл)	119,649	118,170	101,25	8,51	100,00	98,02-104,59
21. Результати безпеки	Повідомлень щодо побічних реакцій під час проведення дослідження не було. Під час оцінки безпеки після дослідження побічні реакції були зареєстровані у 6 добровольців.					

22. Висновок (заключення)	<p>90% довірчий інтервал для співвідношення (тестовий/ референтний) C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ для ризатриптану знаходяться в допустимих межах біоеквівалентності 80,00-125,00%.</p> <p>Таким чином, досліджуваний препарат Ризатриптану бензоат, таблетки по 10 мг (кожна таблетка містить ризатриптану бензоату еквівалентно ризатриптану 10 мг) виробництва Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія біоеквівалентний референтному лікарському засобу MAXALT® (Ризатриптана бензоат) таблетки по 10 мг, (кожна таблетка містить 14,53 мг ризатриптану бензоату еквівалентно ризатриптану 10 мг), що розповсюджується компанією Merck Sharp & Dohme Corp., США, при прийомі здоровими дорослими добровольцями після прийому їжі.</p>
------------------------------	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія</p> <p>Голова Представництва «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»</p> <p>Пан Віджай Бадекар</p>
--	--

