

Annex 29
to the Order of expert evaluation conduction
of registration materials on medicinal
products submitted to state
registration (re-registration), as well as
expert evaluation of materials on making
amendments to registration materials
during validity term of
Registration Certificate
(point 4 section IV)

**REPORT
on preclinical studies**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number):	Bosentan Accord 125 mg film-coated tablet
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic.
2) conducted studies	yes <u>no</u> if no, justify The product meets the definition of a generic medicinal products as defined in Article 10.1 (a) (iii) of Directive 2001/83/EC as amended, since it has the same qualitative and quantitative composition of the active substance with reference product , the same dosage form with reference product, no preclinical studies were performed.
2. Pharmacology:	NA
1) primary pharmacodynamics	NA
2) secondary pharmacodynamics	NA
3) safety pharmacology	NA
4) pharmacodynamic interactions	NA
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	NA
2) absorption	NA
3) distribution	NA

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

4) metabolism	NA
5) elimination	NA
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	NA
7) other pharmacokinetic studies	NA
4. Toxicology:	
1) single use toxicity	NA
2) repeated doses toxicity	NA
3) genotoxicity: in vitro	NA
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	NA
4) cancerogenicity:	NA
Long-term studies	NA
Short-term studies or medium-term studies	NA
Additional studies	NA
5) reproductive and developmental toxicity:	NA
Effect on fertility and early embryonal development	NA
embryotoxicity	NA
Prenatal and postnatal toxicity	NA
Studies where the product is administered to offspring (immature animals) and/or remote effect is estimated	NA
6) local tolerability	NA

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



7) additional toxicity studies:	NA
antigenicity (formation of antibodies)	NA
immunotoxicity	NA
study of mechanisms of action	NA
drug dependence	NA
metabolite toxicity	NA
impurity toxicity	NA
other	NA
5. Conclusions regarding preclinical study	NA

Applicant (Registration
Certificate holder)



(signature)

Mr. Patel Narendra

(surname, name, father's name)

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



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):	Бозентан Аккорд 125 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати Препарат відповідає визначенню генеричного лікарського засобу як визначено у Статті 10.1(a) (iii) Директиви 2001/83/ЕС, оскільки має той самий якісний та кількісний склад за діючими речовинами, що й референтний препарат, ту саму лікарську форму, що й референтний препарат), тому доклінічні власні дослідження не проводились.
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:	

Положенсько Ірина Д

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

Доложескико Грина Д

пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується
6) 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	

Заявник (Власник реєстраційного посвідчення)

/Підпис/

(підпис)

Пан Патель Нарендра (Mr. Patel Narendra)

(ПІБ)

Головченко Ірина І

Annex 30
to the Order of expert evaluation conduction
of registration materials on medicinal
products submitted to state
registration (re-registration), as well as
expert evaluation of materials on making
amendments to registration materials
during validity term of
Registration Certificate
(point 4 section IV)

**REPORT
on clinical trial**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	Bosentan Accord 125 mg film-coated tablet
2. Applicant	Accord Healthcare B.V., the Netherlands
3. Manufacturer	<i>Batch release:</i> Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. , Poland/ <i>Manufacturing and packaging (primary and secondary packaging:</i> Intas Pharmaceuticals Limited, India. <i>For secondary packing:</i> Accord Healthcare Limited, United Kingdom. <i>Control testing:</i> Laboratori Fundacio Dau, Spain.
4. Conducted studies:	<u>yes</u> no if no, justify
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	generic
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	Clinical trial name: An open label, balanced, randomized, two-treatment, four-period, two sequence, single oral dose, fully replicated crossover, Bioequivalence study of two products of Bosentan tablets 125 mg in healthy, adult, human, male subjects under fasting condition. Code number of clinical trial: Project No. 758-12
6. Clinical trial phase	Phase-I (Bioequivalence)

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



7. Period of clinical trial conduction	from 15 April 2013 to 16 May 2013
8. Countries where clinical trial has been conducted	India
9. Number of enrolled population	Planned: 36 Enrolled: 37 Analyzed: 36 Considered for pharmacokinetic and statistical analysis: 34
10. Aim and secondary goals of clinical trial	To characterize the pharmacokinetic profile of the sponsor's test formulation in comparison to the reference formulation in healthy, adult, human, male subjects under fasting condition and to assess the bioequivalence. And To monitor the safety of the subjects.
11. Design of clinical trial	Open label, balanced, randomized, two-treatment, four-period, two sequence, single oral dose, fully replicated crossover, bioequivalence study in healthy, adult, human, male subjects under fasting condition
12. Main criteria for enrollment	Healthy, adult, human volunteers between 18 to 45 years of age (both inclusive), and having a Body Mass Index (BMI) between 18.5 and 24.9 kg/m ² (both inclusive) and having given their written informed consent were enrolled for the study. They did not have any significant diseases or clinically significant abnormal findings during screening, medical history, clinical examination, laboratory evaluation, 12-lead ECG and X-ray chest (posterior-anterior view) recordings. Volunteers who complied with all the inclusion and exclusion criteria were enrolled into the study.
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	Bosentan Tablets 125 mg Dose: 125 mg Route: Oral Method: After an overnight fast of at least 10 hours, a single oral dose (125 mg) of the test product was administered orally with 240 ± 02 mL of drinking water at ambient temperature with the subjects in sitting posture. The IMP administration was as per randomization schedule and under open-label condition.
14. Reference product, dose, method of administration, strength	Tracleer® (Bosentan) 125 mg Film-Coated Tablets Dose: 125 mg Route: Oral Method: After an overnight fast of at least 10 hours, a single oral dose (125 mg) of the reference product was

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



	administered with 240 ± 02 mL of drinking water at ambient temperature with the subjects in sitting posture.
15. Concurrent therapy	None
16. Criteria for efficiency assessment	For efficacy evaluations, a total of 24 blood samples were collected in each period at the time points specified in the protocol. Standard non-compartmental pharmacokinetic parameters were derived for Bosentan.
17. Criteria for safety assessment	Safety was assessed from the screening period to the end of the study. It was assessed through clinical examinations, vital signs assessment, 12-lead Electrocardiogram (ECG), X-ray (Postero-anterior) view recording, Clinical laboratory parameters (e.g. biochemistry, hematology, immunology and urine analysis), subjective symptomatology and monitoring of adverse events.
18. Statistical methods	Descriptive statistics were calculated and reported for primary and secondary pharmacokinetic parameters of Bosentan. ANOVA, two one-sided tests for bioequivalence, power and ratio analysis for Intransformed pharmacokinetic parameters C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ were calculated for Bosentan. The 90% confidence intervals were calculated for the In-transformed pharmacokinetic parameters, C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ of the Bosentan.
19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)	Healthy, adult, human volunteers between 18 to 45 years of age (both inclusive), and having a Body Mass Index (BMI) between 18.5 and 24.9 kg/m ² (both inclusive).
20. Results of efficiency	Relative Bioavailability Results for Bosentan (N=33): ln C_{max} : The geometric least square means for test and reference were 2699.643 and 2558.549 respectively. ln AUC_{0-t} : The geometric least square means for test and reference were 14162.760 and 13828.624 respectively. ln $AUC_{0-\infty}$: The geometric least square means for test and reference were 14328.638 and 13955.177 respectively. The 90% confidence interval (CI) for ln C_{max} , ln AUC_{0-t} and ln $AUC_{0-\infty}$ were 95.58 - 116.48, 95.19 - 110.19 and 95.56 - 110.32, respectively and all were within the acceptable 90% CI range.
21. Results of safety	Three (03) adverse events (AEs) were reported by three subjects (03) during the conduct of the study. Two (02) AEs were reported in Period-III and One (01) AE was reported in Period-IV All AEs were reported in subjects after administration of the Test Product-T Two (02) AEs were mild and One (01) AE was moderate in nature and

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



	the subjects were followed up until resolution The causality assessment was judged as unlikely for two (02) AEs and as unrelated for one (01) AE.
22. Conclusion (assesment)	Test Product-T (Bosentan Tablets 125 mg) when compared with the Reference Product-R [Tracleer® (Bosentan) 125 mg film-coated tablets] meets the bioequivalence criteria with respect to the rate and extent of absorption of Bosentan under fasting conditions as per criteria set in the protocol.

Applicant (Registration Certificate holder)



(signature)

Mr. Andrew Peter Duncan Cook

(surname, name, father's name)

Accord Healthcare B.V.
 Postbus 85183
 3508 AD Utrecht
 The Netherlands
 Phone: +31 (0) 30 850 6014
 Mail: verkoop@accord-healthcare.com
 www.accord-healthcare.com/nl
accord
 We make it better

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



5

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)	Бозентан Аккорд 125 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
2. Заявник	Аккорд Хелскеа Б.В., Нідерланди
3. Виробник	<i>Випуск серії:</i> Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о., Польща/ <i>Виробництво лікарського засобу, первинне та вторинне пакування:</i> Інтас Фармасьютікалс Лімітед, Індія <i>Додаткове вторинне пакування:</i> Аккорд Хелскеа Лімітед, Велика Британія <i>Контроль якості:</i> Лабораторі Фундасіо Дау, Іспанія
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> 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	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, у чотирьох періодах, двопослідовне, з разовою пероральною дозою, повністю відтвореним перехресним дизайном дослідження біодоступності двох продуктів Бозентану 125 мг на здорових дорослих чоловіках-добровольцях натщесерце Кодовий номер клінічного дослідження: Проект № 758-12
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (дослідження біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	З 15 квітня 2013 по 16 травня 2013
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія

Толожеско Франс Д

9. Кількість пацієнтів, включених в дослідження	Заплановано: 36 Зараховано: 37 Проаналізовано: 36 Розглянуто для фармакокінетичного та статистичного аналізу: 34
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату замовника з референтним препаратом у здорових дорослих чоловіках-добровольцях натщесерце та оцінити біоеквівалентність. Та здійснення моніторингу безпеки учасників дослідження.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, у чотирьох періодах, двопослідовне, з разовою пероральною дозою, повністю відтвореним перехресним дизайном дослідження біодоступності на здорових дорослих чоловіках-добровольцях натщесерце.
12. Основні критерії включення	Дорослі здорові добровольці віком від 18 до 45 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 (маса, кг)/(ріст, м) ² включно, які надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Добровольці не мали жодних серйозних захворювань або клінічно значущих відхилень від норми під час скринінгу, збору анамнезу, клінічного обстеження, лабораторних досліджень, 12-канальної ЕКГ та рентгенографії грудної клітки (передньо-задній проекції). Добровольці, які відповідали всім критеріям включення та виключення, були включені в дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Бозентан таблетки 125 мг Доза: 125 мг Спосіб введення: пероральний Спосіб застосування: після нічного голодування тривалістю щонайменше 10 годин одноразову пероральну дозу (125 мг) досліджуваного лікарського засобу приймали перорально, запиваючи 240 ± 02 мл питної води кімнатної температури, у положенні сидячи. Прийом ДЛЗ відбувався згідно з графіком рандомізації та в умовах відкритого клінічного дослідження.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Траклір® 125 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою Доза: 125 мг Спосіб введення: пероральний Спосіб застосування: після нічного голодування тривалістю щонайменше 10 годин одноразову пероральну дозу (125 мг) референтного продукту приймали з 240 ± 02 мл питної води кімнатної температури у сидячому положенні.
15. Супутня терапія	Відсутня

Голоженко Ірина І

16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки ефективності було відібрано загалом 24 зразки крові в кожному періоді в часові точки, зазначені в протоколі. Для Бозентану були отримані стандартні некомпартментні фармакокінетичні параметри.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека оцінювалася з періоду скринінгу до кінця дослідження. Її оцінювали за допомогою клінічного огляду, оцінки життєвих показників, 12-канальної електрокардіограми (ЕКГ), реєстрації рентгенограм у передньо-задній проекції, клінічних лабораторних показників (наприклад, біохімії, гематології, імунології та аналізу сечі), суб'єктивної симптоматики та моніторингу побічних реакцій.
18. Статистичні методи	Для первинних та вторинних фармакокінетичних параметрів Бозентану були розраховані та представлені описові статистики. ANOVA, два односторонні тести на біоеквівалентність, аналіз потужності та співвідношення для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ були розраховані для Бозентану. 90% довірчі інтервали були розраховані для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ Бозентану
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дорослі здорові добровольці віком від 18 до 45 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 (маса, кг)/(ріст, м) ² включно
20. Результати ефективності	<p>Результати відносної біодоступності для Бозентану (N=33):</p> <p>$\ln C_{max}$: середнє геометричне найменше квадратичне значення для досліджуваного та референтного препаратів становило 2699,643 та 2558,549 відповідно.</p> <p>$\ln AUC_{0-t}$: Середнє геометричне найменше квадратичне значення для досліджуваного та референтного препаратів становило 14162,760 та 13828,624 відповідно.</p> <p>$\ln AUC_{0-\infty}$: Середнє геометричне найменше квадратичне значення для досліджуваного та референтного препаратів становило 14328,638 та 13955,177 відповідно.</p> <p>90% довірчий інтервал (ДІ) для $\ln C_{max}$, $\ln AUC_{0-t}$ та $\ln AUC_{0-\infty}$ становив 95,58 - 116,48, 95,19 - 110,19 та 95,56 - 110,32 відповідно, і всі були в межах прийнятного 90% ДІ.</p>

Головний лікар Фрідхольд

21. Результати безпеки	Про три (03) побічні реакції (ПР) повідомили три (03) суб'єкти (03) під час проведення дослідження. Про два (02) ПР було повідомлено в періоді III та одне (01) ПР було повідомлено в періоді IV. Всі ПР були зареєстровані у суб'єктів після введення Досліджуваного препарату-Т. Два (02) ПР були легкого ступеня тяжкості та одна (01) ПР була помірною ступеня тяжкості, за суб'єктами велось спостереження до усунення проявів ПР. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку була визнана як малоймовірна для двох (02) ПР та як не пов'язана з ними для однієї (01) ПР.
22. Висновок (заклучення)	Досліджуваний препарат-Т (Бозентан, таблетки 125 мг) у порівнянні з референтним препаратом-Р [Траклір® (Бозентан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 125 мг] відповідає критеріям біоеквівалентності щодо швидкості та ступеня абсорбції Бозентану в умовах натщесерце відповідно до критеріїв, встановлених протоколом.

Заявник (Власник реєстраційного посвідчення)

_____ (підпис)

Пан Андрей Петер Дункан Кук (Mr. Andrew Peter Duncan Cook)
(ПІБ)

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Усатенко Мариною Юрїівною