

	Annex 29 to the Procedure for expert evaluation of registration materials for medicinal products filed for state registration (re-registration) as well as for expert evaluation of materials on amending registration materials during registration certificate validity term (Clause 4, Section IV)
--	--

PRECLINICAL STUDY REPORT

1. Name of the medicinal product (registration certificate number, if any):	FELKARID tablets
1) medicinal product type by which the registration was made or is anticipated	Generic (single-component)
2) studies conducted	No. According to the requirements for generic applications laid out in the "Ministry of Health of Ukraine Order 26.08.2005 № 426", for generic products, no results of own toxicological or pharmacological studies or clinical trials are required, hence none are provided. The remaining sections of Annex 29 are not applicable for this generic product.
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	n/a
2) secondary pharmacodynamics	n/a
3) safety pharmacology	n/a
4) pharmacodynamic interactions	n/a
3. Pharmacokinetics:	

1) analytical methods and reports on their validation	n/a
2) absorption	n/a
3) distribution	n/a
4) metabolism	n/a
5) elimination	n/a
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	n/a
7) other pharmacokinetic studies	n/a
4. Toxicology:	
1) single-dose toxicity	n/a
2) repeat-dose toxicity	n/a
3) genotoxicity: in vitro	n/a
in vivo (including additional toxicokinetics assessment)	n/a
4) carcinogenicity:	n/a
long-term studies	n/a
short-term studies or medium duration studies	n/a
additional studies	n/a
5) reproductive and developmental toxicity:	n/a

fertility and early embryonic development	n/a
embryotoxicity	n/a
prenatal and postnatal toxicity	n/a
studies in which the medicinal product is administered to offspring (non-mature animals) and/or evaluated for long-term effects	n/a
6) local tolerance	n/a
7) additional toxicity studies:	n/a
antigenicity (antibody formation)	n/a
immunotoxicity	n/a
mechanism of action studies	n/a
drug dependability	n/a
metabolites toxicity	n/a
impurities toxicity	n/a
other	n/a
5. Preclinical study conclusions	n/a

Applicant (registration
certificate holder)



Natasha Vukikjević

Associate Director, Regulatory Affairs
Pharmaceuticals
ALKALOID AD Skopje

	Annex 30 to the Procedure for expert evaluation of registration materials for medicinal products filed for state registration (re-registration) as well as for expert evaluation of materials on amending registration materials during registration certificate validity term (Clause 4, Section IV)
--	--

CLINICAL TRIAL REPORT

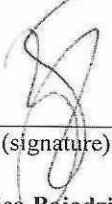
1. Name of the medicinal product (registration certificate number, if any):	FELKARID tablets
2. Applicant	ALKALOID AD Skopje Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, Republic of North Macedonia
3. Manufacturer	ALKALOID AD SKOPJE, Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, Republic of North Macedonia
4. Studies conducted: Yes	yes no if 'no', substantiate
1) medicinal product type by which the registration was made or is anticipated	Generic (single-component)
5. Clinical trial full name, coded clinical trial number	Randomized, Open-Label, 2-Way Crossover Bioequivalence Study of Flecainide 100 mg Tablet (Test) and Tambocor (Reference) Following a 100 mg Dose Administration in Healthy Subjects under Fasting Conditions Sponsor Project No.: b5-18-ELFt
6. Clinical trial phase	Phase I (Bioequivalence [BE])
7. Clinical trial time frame	from <u>05-Mar-2019</u> to <u>25-Mar-2019</u>
8. Countries where the clinical trial was conducted	Republic of North Macedonia

9. Number of persons under study	planned: 28 subjects actual: 26 subjects
10. Clinical trial purpose and secondary objectives	The objective of this study was to determine the bioequivalence of two different formulations of flecainide 100 mg tablets after a single oral dose administration under fasting conditions
11. Clinical trial design	Single center, randomized, single dose, laboratory-blinded, 2-period, 2-sequence, crossover study.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Healthy, male and female, at least 18 years of age but not older than 55 years. • Provision of signed and dated informed consent form. • Volunteer with a body mass index within 18.5 kg/m² to 30.0 kg/m², inclusively • Healthy adult volunteers according to medical history, physical examination, 12-lead electrocardiogram, vital signs and laboratory profile of blood and urine, as judged by the Investigator • Non- or ex-smoker; an ex-smoker was defined as someone who completely stopped using nicotine products for at least 180 days prior to the first study drug administration • Stated willingness to comply with all study procedures and availability for the duration of the study • Female volunteer with childbearing potential must agree to use one of the accepted contraceptive regimens from screening through to at least 30 days after the last dose of the study drug.
13. Medicinal product under study, administration route, efficiency	<p>Flecainide 100 mg tablet</p> <p>Manufacturer: ALKALOID AD Skopje Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, Republic of North Macedonia</p> <p>Mode of administration: Oral</p>

14. Comparison medicinal product, dosage, administration route, efficiency	<p>Tambocor 100 mg tablets</p> <p>Manufacturer: 3M Health Care Ltd, Derby Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5SF, United Kingdom</p> <p>Mode of administration: Oral</p>
15. Concomitant therapy	No concomitant drug therapy was allowed during the study.
16. Efficacy assessment criteria	Not applicable as this is a bioequivalence study on healthy volunteers
17. Safety assessment criteria	Safety was evaluated through assessment of adverse events (AEs), standard laboratory evaluations, vital signs, and electrocardiogram (ECG).
18. Statistical methods	<p>Statistical methods:</p> <p>Mathematical Model and Statistical Methods of Pharmacokinetic Parameters</p> <p>The main absorption and disposition parameters were calculated using a non-compartmental approach with a log-linear terminal phase assumption. The trapezoidal rule was used to estimate area under the curve. The terminal phase estimation was based on maximizing the coefficient of determination.</p> <p>The statistical analysis was based on an ANOVA model of the PK parameters.</p> <p>ANOVA model</p> <p>Fixed factors: sequence, period, treatment, subject (nested within sequence)</p>
19. Demographic indicators of population under study (gender, age, race, etc.)	<p>Healthy adult male and females volunteers aged between 18-55 years.</p> <p>BMI within 18.5 kg/m² to 30.0 kg/m², inclusively</p>
20. Efficacy results	Not applicable as this is a bioequivalence study on healthy volunteers
21. Safety results	No deaths or serious AEs occurred in the study.

	<p>A total of 2 AEs were experienced by 1 of the 28 subjects (4%) who participated in this study.</p> <p>Overall, the drugs tested were generally safe and well tolerated by the subjects included in this study</p>
22. Conclusion (opinion)	<p>Based on the presented results the 90% confidence intervals of the test/reference ratio for AUC and Cmax are within the acceptance range of 80.00 to 125.00%.</p> <p>Therefore, the Test formulation (Flecainide 100 mg tablet, ALKALOID AD Skopje, Republic of North Macedonia) is judged to be bioequivalent to the Reference formulation (Tambocor 100 mg tablet, 3M Health Care Ltd, United Kingdom) under fasting conditions</p>

Applicant (registration
certificate holder)


(signature)

04.02.2025

Zlatica Bojadzieska
Head of Clinical Unit
Research and Development
ALKALOID AD Skopje

Додаток 29

до Порядку проведення експертної оцінки реєстраційних матеріалів для лікарських засобів, поданих для державної реєстрації (перереєстрації), а також для експертної оцінки матеріалів щодо внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом строку дії реєстраційного посвідчення (п. 4 розділу IV)

ЗВІТ
ПРО ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Назва лікарського засобу (за наявності- номер реєстраційного посвідчення):	ФЕЛКАРИД таблетки
1) тип лікарського засобу, за яким було здійснено або передбачається реєстрація	Генеричний (однокомпонентний)
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> Ні. <input checked="" type="checkbox"/> відповідності з вимогами до застосування генеричних препаратів, викладених у «Наказі Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426», для генеричних препаратів жодних результатів власних токсикологічних чи фармакологічних досліджень чи клінічних досліджень не потрібно, тому вони не наводяться. Решта розділів Додатку 29 не застосовуються до цього генеричного препарату.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	не застосовується
2) вторинна фармакодинаміка	не застосовується
3) фармакологія безпеки	не застосовується
4) фармакодинамічні взаємодії	не застосовується
3. Фармакокінетика:	

1) аналітичні методи та звіти про їх валідацію	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 токсикокінетики)	не застосовується
4) <i>Канцерогенність</i> : довгострокові дослідження	не застосовується
короткотермінові 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 та ранній ембріональний розвиток	
ембріотоксичність	не застосовується
пренатальна та постнатальна токсичність	не застосовується
дослідження, при яких препарат уводяться 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 механізму 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)

Наташа Вукікчевіч

Заступник директора з регуляторних питань


Фармацевтика

АЛКАЛОЇД АД Скоп'є

(ім'я, по батькові, прізвище)

Переклад зроблений згідно оригіналу

Уповноважений представник заявника в Україні

Саніна К.М.  (підпис)

Додаток 30

до Порядку проведення експертної оцінки реєстраційних матеріалів для лікарських засобів, поданих для державної реєстрації (перереєстрації), а також для експертної оцінки матеріалів щодо внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом строку дії реєстраційного посвідчення (п. 4 розділу IV)

**ЗВІТ
ПРО КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ФЕЛКАРИД таблетки
2. Заявник	АЛКАЛОЇД АД Скоп'є Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія
3. Виробник	АЛКАЛОЇД АД Скоп'є Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія
4. Проведені дослідження: Так	так ні, якщо "ні", обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким було здійснено або передбачається реєстрація	Генеричний (однокомпонентний)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності Флекаїнід таблетки по 100 мг (досліджуваний) та Тамбокор (референтний) після введення дози 100 мг у здорових добровольців за умови «натщесерце». Спонсор проекту: b5-18-ELFt
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (біоеквівалентність [БЕ])
7. Період проведення клінічного випробування	з <u>05-березня-2019</u> по <u>25-березня-2019</u>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Республіка Північна Македонія
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 28 суб'єктів фактично: 26 суб'єктів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було визначити біоеквівалентність двох різних препаратів таблеток флекаїніду по 100 мг після одноразового прийому пероральної дози в умовах натщесерце
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, однодозове, лабораторно-сліпе, 2-періодне, 2-посідовне перехресне дослідження.

12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Здорові чоловіки та жінки, не молодше 18 років, але не старше 55 років. • Надання підписаної та датованої форми інформованої згоди. • Волонтери з масою тіла та індексом від 18,5 кг/м² до 30,0 кг/м² включно. • Здорові дорослі волонтери згідно історії хвороби, фізичним обстеженням, 12-канальна електрокардіограмою, показниками життєдіяльності та лабораторним профілем крові та сечі відповідно до оцінок дослідника • Не курці, або курець у минулому; колишні курці були визначені як ті, що повністю припинили вживання нікотинової продукції протягом щонайменше 180 днів до першого введення досліджуваного препарату • Виявлена готовність дотримуватися усіх процедур дослідження та доступність протягом тривалості дослідження • Жінки волонтери з потенціалом дітонародження повинна погодитись на використання однієї з прийнятих схем контрацепції від скринінгу до щонайменше 30 днів після останньої дози досліджуваного препарату.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Флекаїнід таблетки по 100 мг Виробник: АЛКАЛОЇД АД Скоп'є Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія Шлях введення: перорально</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Тамбокор (Tambocor) таблетки по 100 мг Виробник: 3M Health Care Ltd, Derby Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5SF, United Kingdom Шлях введення: перорально</p>
15. Супутня терапія	<p>Під час дослідження не була дозволена жодна супутня медикаментозна терапія.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Не застосовуються, оскільки це дослідження біоеквівалентності на здорових добровольцях</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали шляхом оцінки побічних реакцій (ПР), стандартних лабораторних оцінок, показників життєдіяльності та електрокардіограми (ЕКГ).</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистичні методи: Математична модель та статистичні методи фармакокінетичних параметрів Основні параметри поглинання та утилізації було розраховано з використанням некомпартментального підходу з допущенням логарифмічної термінальної фази. Трапецієподібне правило використовувалось для оцінки площини під кривою. Оцінка кінцевої фази була заснована на максимізації коефіцієнта детермінації.</p>

	Статистичний аналіз заснований на ANOVA-моделі параметрів ПК. ANOVA модель Фіксовані фактори: послідовність, період, лікування, суб'єкт (вкладений у послідовність)
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові дорослі чоловіки та жінки віком 18-55 років. Індекс маси тіла між 18,5 кг/м ² до 30 кг/м ² включно.
20. Результати ефективності	Не застосовується, оскільки це дослідження біоеквівалентності на здорових добровольцях
21. Результати безпеки	Під час цього дослідження не зафіксовано випадків смерті, серйозних чи значущих ПР. Загалом 2 ПР відчули 1 з 28 суб'єктів (4 %), які приймали участь у дослідженні. Загалом, досліджувані лікарські засоби були цілком безпечні та добре переносилися суб'єктами, що приймали участь у дослідженні.
22. Висновок (заключення)	Засновуючись на отриманих результатах, 90 % довірительних інтервалів відношення «тест/референт» для AUC та C _{max} знаходяться у допустимих межах від 80,00 до 125,00 %. Таким чином, досліджуваний склад (Флекаїнід таблетки по 100 мг), АЛКАЛОЇД АД Скоп'є, Республіка Північна Македонія) вважається біоеквівалентним референтному препарату (Тамбокор таблетки по 100 мг, 3M Health Care Ltd, United Kingdom) в умовах натщесерце.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

підпис
(підпис)

Златіца Бояджієвска
Керівник клінічного відділу
Дослідження та Розробки
АЛКАЛОЇД АД Скоп'є
(ім'я, по батькові, прізвище)

Переклад зроблений згідно оригіналу
Уповноважений представник заявника в Україні

Саніна К.М.  (підпис)