

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 (номер реєстраційного посвідчення, якщо такий є):	Таргетрі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг або 500 мг
1) тип лікарського засобу, за яким було здійснено або передбачається реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	Ні. У відповідності до вимог до застосування генеричних препаратів, викладених у «Наказі Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426», для гібридних препаратів жодних результатів власних токсикологічних чи фармакологічних досліджень чи клінічних досліджень не вимагається, тому вони не передбачені. Решта розділів Додатку 29 не застосовуються до цього 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) абсорбція	не застосовується
3) розподіл	не застосовується
4) метаболізм	не застосовується
5) елімінація	не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	не застосовується
4. Токсикологія:	
1) однодозова токсичність	не застосовується

2) токсичність при повторних дозах	не застосовується
3) генотоксичність: in vitro	не застосовується
in vivo (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики)	не застосовується
4) канцерогенність:	не застосовується
тривалі 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	не застосовується
ембріотоксичність	не застосовується
пренатальна та постнатальна токсичність	не застосовується
дослідження, в рамках яких лікарський засіб вводять потомству (не дозрілим тваринам) та/або оцінюють на довготривалі наслідки	не застосовується
б) місцева переносимість	не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	не застосовується
імунотоксичність	не застосовується
дослідження механізму дії	не застосовується
залежність від лікарського засобу	не застосовується
метаболічна токсичність	не застосовується
токсичність домішок	не застосовується
інше	не застосовується
5. Висновки доклінічного дослідження	не застосовується

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


(підпис)
Хваста М.В.
представник заявника
(ім'я, по батькові, прізвище)

	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):	Targetri 250 mg, 500 mg film-coated tablets
1) medicinal product type by which the registration was made or is anticipated	generic
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 remainder 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:	

КОПІЯ ВІРНА
ХВАСТАМ'В

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) repeated dose toxicity	n/a
3) genotoxicity: in vitro	n/a
in vivo (including additional toxicokinetics assessment)	n/a
4) carcinogenicity:	
long-term studies	n/a
short-term studies or medium duration studies	n/a
additional studies	n/a
5) reproductive toxicity and toxic effects on offspring development:	

impact on fertility and early embryonic development	n/a
embryotoxicity	n/a
prenatal and postnatal toxicity	n/a
studies under 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:	
antigenicity (antibody formation)	n/a
immunotoxicity	n/a
mechanism of action studies	n/a
drug dependability	n/a
metabolite toxicity	n/a
toxicity of admixtures	n/a
other	n/a
5. Preclinical study conclusions	n/a

Applicant (registration certificate holder)



(signature)

Natasha Vukobratovic

Head of Regulatory Affairs

ALKALOID AD Skopje

КОПИЈА ВІРНА
УВАСТА М.В.

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 (номер реєстраційного посвідчення, якщо такий є):	Таргетрі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг або 500 мг
2. Заявник	АЛКАЛОЇД АД Скоп'є Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія
3. Виробник	Фарматен С.А.
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким було здійснено або передбачається реєстрація	Генеричний
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Перехресне Порівняльне Дослідження Біологічної доступності одноразової дози Левофлоксацину 500 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, у здорових добровольців чоловіків та жінок / натщесерце Протокол: LVI-P5-284
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	З 10.10.2006 по 19.10.2006
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 24+4 альтернативні фактично: 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було оцінити та порівняти відносну біодоступність і, отже, біоеквівалентність двох препаратів левофлоксацину після одноразового прийому перорально натщесерце.

11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження було одноцентровим, рандомізованим, з одноразовою дозою, лабораторно сліпим, 2-періодним, 2-последовним, перехресним дизайном за участю здорових чоловіків і жінок. У кожен період дослідження вводили одноразову дозу натщесерце. Кожен період був розділений паузою у 7 днів.																						
12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки-добровольці, некурці або колишні курці, віком від 18 років, але не старше 55 років, з індексом маси тіла (ІМТ) більше або дорівнює 19 і нижче 30 кг/м ² . Суб'єкти були у хорошому стані здоров'я, як було визначено за даними історії хвороби, фізичного огляду (включаючи життєво важливі ознаки), електрокардіограми (ЕКГ у 12 відведеннях) і звичайних клінічних лабораторних тестів (гематологія, біохімія, аналіз сечі), включаючи негативний HIV, гепатит В і гепатит С тести, а також негативний скринінг етилового спирту та наркотичних речовин у сечі та негативний тест на вагітність бета-серії HCG (для жінок-волонтерів).																						
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний (А) Назва: Левофлоксацин/Фарматен Лікарська форма/Спосіб прийому: таблетки, вкриті плівковою оболонкою/ перорально Схема прийому: 1 таблетка 500 мг як разова доза																						
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Еталонний (В) Назва: Таванік® Лікарська форма/Спосіб прийому: таблетки, вкриті плівковою оболонкою/ перорально Схема прийому: 1 таблетка 500 мг як разова доза																						
15. Супутня терапія	Супутньої терапії не було. Суб'єктами були здорові добровольці.																						
16. Критерії оцінки ефективності	Критерії біоеквівалентності: <ul style="list-style-type: none"> 90% довірчий інтервал для експоненціальної різниці між досліджуваним і еталонним продуктом для ln-перетворених параметрів C_{max} і AUC_T повинен бути між 80 і 125%. 																						
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека буде оцінена шляхом оцінки побічних явищ і лабораторних тестів.																						
18. Статистичні методи	Усі фармакокінетичні параметри будуть проаналізовані на статистичну значущість. Параметричний дисперсійний аналіз C _{max} , AUC _T , AUC _∞ , AUC _{T/∞} , Kel і T _{1/2el} ; геометричний довірчий інтервал для C _{max} , AUC _T та AUC _∞ на основі ln-трансформованих даних; T _{max} аналізується за допомогою непараметричного підходу.																						
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Суб'єкти чоловічої та жіночої статі, некурці, курці або колишні, віком від 18 років, але не старше 55 років, з індексом маси тіла (ІМТ) більше або дорівнює 19 і нижче 30 кг/м ² .																						
20. Результати ефективності	<table border="1" data-bbox="464 1653 1109 1794"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PARAMETER</th> <th colspan="2">GEOMETRIC LS MEANS *</th> <th rowspan="2">RATIO (%)</th> <th colspan="2">90% CONFIDENCE LIMITS (%)</th> </tr> <tr> <th>TEST</th> <th>REFERENCE</th> <th>LOWER</th> <th>UPPER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>4.741</td> <td>4.791</td> <td>98.95</td> <td>92.55</td> <td>105.79</td> </tr> <tr> <td>AUC_T</td> <td>38.495</td> <td>38.370</td> <td>100.53</td> <td>98.23</td> <td>102.46</td> </tr> </tbody> </table> <p>* units are µg/ml. for C_{max} and µg·h/ml. for AUC_T</p> <p>Представлені тут результати показують, що всі критерії, використані для оцінки біоеквівалентності між двома складами, виконані. 90% довірчий</p>	PARAMETER	GEOMETRIC LS MEANS *		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)		TEST	REFERENCE	LOWER	UPPER	C _{max}	4.741	4.791	98.95	92.55	105.79	AUC _T	38.495	38.370	100.53	98.23	102.46
PARAMETER	GEOMETRIC LS MEANS *		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)																			
	TEST	REFERENCE		LOWER	UPPER																		
C _{max}	4.741	4.791	98.95	92.55	105.79																		
AUC _T	38.495	38.370	100.53	98.23	102.46																		

	інтервал відносного геометричного середнього тестового препарату для C_{max} і AUC_{0-t} був у прийнятному діапазоні 80-125%.
21. Результати безпеки	<p>Дванадцять (12) із двадцяти восьми (28) суб'єктів зазнали загалом двадцяти (20) побічних ефектів під час дослідження. У цьому дослідженні не було зареєстровано серйозних побічних ефектів. Одинадцять (11) побічних ефектів (6 різних типів) були зареєстровані після введення одноразової дози досліджуваного продукту (А) та десять (10) побічних ефектів (7 різних типів) були зареєстровані після введення одноразової дози еталонного продукту (В) продукт (одна побічна подія, пов'язана з пост-дослідженням результати лабораторних тестів приписували обом композиціям).</p> <p>Події, такі як біль у животі, диспепсія, нудота, рефлюкс-гастрит, блювання, головний біль, сонливість (1 епізод із 3), фаринголарингеальний біль і ринорея, були оцінені як можливий зв'язок із досліджуваними препаратами. Іншу подію сонливість (2 епізоди з 3) було оцінено як не пов'язану з досліджуваними препаратами.</p> <p>Під час оцінки після дослідження в одного суб'єкта було виявлено збільшення кількості еозинофілів. Ця зміна біологічних параметрів була оцінена як можлива пов'язана з досліджуваними препаратами.</p>
22. Висновок (заключення)	Досліджуваний ЛЗ (таблетки Левофлоксацин / Pharmathen 500 мг, таблетки вкриті плівковою оболонкою, Pharmathen SA, Греція) визнаний біоеквівалентним в умовах голодування референтному лікарському засобу (Таванік 500 мг, таблетки вкриті плівковою оболонкою, Aventis Pharma Specialites, Франція для Aventis Pharma AEBE, Греція) на основі параметрів C_{max} і AUC_{0-t} .

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

Хваста М.В.

представник заявника
(ім'я, по батькові, прізвище)

	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):	Targetri 250 mg, 500 mg film-coated tablets
2. Applicant	Alkaloid AD Skopje Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, Republic of North Macedonia
3. Manufacturer	Pharmathen SA
4. Studies conducted:	yes
1) medicinal product type by which the registration was made or is anticipated	generic
5. Clinical trial full name, coded clinical trial number	Single Dose Crossover Comparative Bioavailability Study of Levofloxacin 500 Mg Film-Coated Tablets in Healthy Male and Female Volunteers / Fasting State Protocol No: LVI-P5-284
6. Clinical trial phase	Phase I Bioequivalence study
7. Clinical trial time frame	from 2006/10/10 to 2006/10/19

3 ОРИГИНАЛОН
ЗЕЛЕНО
ПРЕСТАВНИК
ХВАСТА М.В.



8. Countries where the clinical trial was conducted	Canada
9. Number of persons under study	planned: 24 +4 alternates actual: 24
10. Clinical trial purpose and secondary objectives	The objective of this study was to evaluate and compare the relative bioavailability and therefore the bioequivalence of two formulations of levofloxacin after a single oral dose administration under fasting conditions.
11. Clinical trial design	The study was a single center, randomized, single dose, laboratory-blinded, 2-period, 2-sequence, crossover design in healthy male and female subjects. A single oral dose was administered under fasting conditions in each study period. Each period was separated by a wash-out of 7 days.
12. Main inclusion criteria	Male and female volunteers, light-, non- or ex-smokers, of at least 18 years of age but not older than 55 years with a body mass index (BMI) greater than or equal to 19 and below 30 kg/m ² . Subjects were in good health as determined by a medical history, physical examination (including vital signs), electrocardiogram (12-lead ECG), and the usual clinical laboratory tests (hematology, biochemistry, urinalysis) including negative HIV, Hepatitis B and Hepatitis C tests as well as negative screening of ethyl alcohol and drugs of abuse in urine and negative HCG beta serum pregnancy test (for female volunteers).
13. Medicinal product under study, administration route, efficiency	Test (A) Name: Levofloxacin/Pharmathen Dosage form/Route of administration: fc tablets/oral Regimen: single dose of 1 x 500 mg
14. Comparison medicinal product, dosage, administration route, efficiency	Reference (B) Name: Tavanic®

З ОРИГІНАЛОМ
ЗТІАНО
ПРЕСТАВНИК
ХВАСТА М.В.



	Dosage form/Route of administration: film coated tablets/oral Regimen: single dose of 1 x 500 mg																						
15. Concomitant therapy	There was no concomitant therapy. Subjects were healthy volunteers.																						
16. Efficacy assessment criteria	Criteria for Bioequivalence: The 90% confidence interval for the exponential of the difference between the Test and the Reference product for the ln-transformed parameters C_{max} and AUC_T should be between 80 and 125%.																						
17. Safety assessment criteria	Safety will be evaluated through the assessment of adverse events and laboratory tests.																						
18. Statistical methods	All pharmacokinetic parameters will be analyzed for statistical significance. Parametric ANOVA on C_{max} , AUC_T , $AUC_{0\infty}$, $AUC_{T/0\infty}$, K_{el} and $T_{1/2el}$; geometric confidence interval for C_{max} , AUC_T and $AUC_{0\infty}$ based on ln-transformed data; T_{max} analyzed using a non-parametric approach.																						
19. Demographic indicators of population under study (gender, age, race, etc.)	Male and female subjects, light-, non- or ex-smokers, of at least 18 years of age but not older than 55 years with a body mass index (BMI) greater than or equal to 19 and below 30 kg/m ² .																						
20. Efficacy results	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PARAMETER</th> <th colspan="2">GEOMETRIC LS MEANS *</th> <th rowspan="2">RATIO (%)</th> <th colspan="2">90% CONFIDENCE LIMITS (%)</th> </tr> <tr> <th>TEST</th> <th>REFERENCE</th> <th>LOWER</th> <th>UPPER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>4.741</td> <td>4.791</td> <td>98.95</td> <td>92.55</td> <td>105.79</td> </tr> <tr> <td>AUC_T</td> <td>38.495</td> <td>38.370</td> <td>100.33</td> <td>98.23</td> <td>102.46</td> </tr> </tbody> </table> <p>* units are $\mu\text{g/ml}$ for C_{max} and $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ for AUC_T</p> <p>The results presented herein show that the criteria used to estimate bioequivalence between the two formulations were all fulfilled. The 90% confidence interval of the relative geometric mean of the Test to the Reference formulation for C_{max} and AUC_T was within the acceptance range of 80-125%.</p>	PARAMETER	GEOMETRIC LS MEANS *		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)		TEST	REFERENCE	LOWER	UPPER	C_{max}	4.741	4.791	98.95	92.55	105.79	AUC_T	38.495	38.370	100.33	98.23	102.46
PARAMETER	GEOMETRIC LS MEANS *		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)																			
	TEST	REFERENCE		LOWER	UPPER																		
C_{max}	4.741	4.791	98.95	92.55	105.79																		
AUC_T	38.495	38.370	100.33	98.23	102.46																		
21. Safety results	Twelve (12) of the twenty-eight (28) subjects experienced a total of twenty (20) adverse events during the study. No serious adverse events were recorded in this study. Eleven (11) adverse events (6 different types) were reported after the single dose administration of the Test (A) product and ten (10) adverse events (7 different types) were reported after																						

3 ОРИГИНАЛОН

ЗЕЛЕНУ

ПРЕСТАВНИК

ХРАСТИ М.В.

	<p>the single dose administration of the Reference (B) product (one adverse event associated with post-study laboratory test results was imputed to both formulations).</p> <p>The events abdominal pain, dyspepsia, nausea, reflux gastritis, vomiting, headache, somnolence (1 episode out of 3), pharyngolaryngeal pain and rhinorrhoea were assessed to be possibly related to the study drugs. The other event somnolence (2 episodes out of 3) was assessed to be not related to the study drugs. At the post-study evaluation, eosinophil count increased was detected in one subject. This change in biological parameters was assessed to be possibly related to the study drugs.</p>
22. Conclusion (opinion)	<p>The Test formulation (Levofloxacin/Pharmathen 500 mg fc tablets, Pharmathen SA, Greece) is judged to be bioequivalent under fasting conditions to the Reference formulation (Tavanic 500 mg film coated tablets, Aventis Pharma Specialites, France for Aventis Pharma AEBE, Greece) on the basis of C_{max} and AUC_T parameters.</p>

Applicant (registration certificate holder)

(signature)

Natasha Vukikjevikj

Head of Regulatory Affairs

ALKALOID AD Skopje

3 ОРИГИНАЛОМ

ЗНАНО

ПРЕСТАВНИК

ХВАСТА М.В.