

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)	Migretan, 12,5 mg, film-coated tablets
2. Applicant	UAB «Farmlyga», Republic of Lithuania.
3. Manufacturer	Chanelle Medical Unlimited Company, Ireland - production in bulk product, analytical testing, primary and secondary packaging, batch release. Complete Laboratory Solutions, Ireland - analytical testing.
4. Conducted studies:	<u>yes</u> no if no, justify
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic.
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	Comparative, randomized, single dose, two-treatment, two-period, two-way crossover open-label study to determine the bioequivalence of Chanelle Medical, Ireland Almotriptan 12.5 mg Film Coated Tablets (12.5mg Almotriptan per Film Coated Tablets) & Almirall S.A., Spain Almogran 12.5 mg Film Coated Tablets (12.5mg Almotriptan per Film Coated Tablets), after an oral administration of 12.5mg of Almotriptan to healthy adults under Fasting conditions. ALM-00I
6. Clinical trial phase	Bioequivalence study

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



7. Period of clinical trial conduction	<p>For group I: Period I: 17/06/2012 Period II: 24/06/2012</p> <p>For group II: Period I: 24/06/2012 Period II: 01/07/2012</p>
8. Countries where clinical trial has been conducted	Jordan
9. Number of enrolled population	planned: 30 actual: 27
10. Aim and secondary goals of clinical trial	<p>Primary objective This study was a single center, open-label, randomized, single-dose study with two-way crossover design to compare the bioavailability of almotriptan between two products, in healthy adult subjects under fasting conditions. The results of this bioequivalence study showed the equivalence of the two studied products in terms of the rate of absorption as indicated by C_{max} and in terms of the extent of absorption as indicated by AUC_{0-∞}. The parametric 90% confidence intervals of the mean values for the TEST PRODUCT/REFERENCE PRODUCT ratio were within the bioequivalence acceptable boundaries of 80.00-125.00 % for C_{max} and AUC_{0-∞} based on the data taken from the plasma concentrations of almotriptan.</p> <p>Secondary objective To monitor the safety of the subjects. Clinical assessment for all subjects was carried out to evaluate their tolerability to the study's medications.</p>
11. Design of clinical trial	The study was a comparative, randomized, single dose, two-treatment, two-period, two-way crossover open-label study to determine the bioequivalence on 30 healthy adults under Fasting conditions.
12. Main criteria for enrollment	Gender: Males Age: 27 ± 5.51 year Height: 176 ± 6.48 cm Weight: 72 ± 10.56 Kg BMI: 23.4 ± 2.29 Kg/m ²
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	Each subject received an oral dose of one tablet of the assigned formulation, according to a randomization scheme, administered with 240 ml water.
14. Reference product, dose, method of	Treatment B (Reference Product): Single-Dose, one tablet of <i>Almogran 12.5 mg Film Coated Tablets</i> , 12.5 mg almotriptan per film coated tablets.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



administration, strength																		
15. Concurrent therapy	Not applicable																	
16. Criteria for efficiency assessment	Pharmacokinetics: C_{max} and AUC_{0-t} (as primary); K_{el} , t_{max} , $AUC_{0-\infty}$ and $t_{1/2el}$ (as secondary); $AUC_{0-t} / AUC_{0-\infty}$: The ratio of AUC_{0-t} to $AUC_{0-\infty}$ (other)																	
17. Criteria for safety assessment	<p>The study was performed according to ICH-GCP guidelines under the direction of the Principal Investigator. There were no significant deviations from the study protocol that could have affected the outcome of this study. All subjects met the inclusion criteria described in the study protocol.</p> <p>Foreseeable risks were weighed before study initiation. Rights, safety and well-being of the study subject were considered the most important issue, prevailing over interests of science and society.</p>																	
18. Statistical methods	<p>Statistical analysis was performed by using the Kinetica™ 2000 program, with the aid of Microsoft® Excel (2003).</p> <p>The extent of absorption is determined by AUC_{0-t}. The rate of absorption is determined by C_{max}. For the parametric analysis of bioequivalence for Ln-transformed data, the acceptance boundaries were set at 80.00-125.00% for C_{max} and AUC_{0-t}. A multiplicative model with respect to the untransformed bioequivalence parameters was selected. A logarithmic transformation of the original data was used. Under the assumption of a logarithmic normal distribution, a parametric approach recommended by Steinijans and Diletti based on the inclusion of the shortest 90% confidence interval in the bioequivalence range was adopted.</p> <p>An analysis of variance (ANOVA) tested for sequence, period, subject (sequence) and a treatment effect was used. ANOVA was performed on AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, t_{max}, $t_{1/2el}$, K_{el}, Ln AUC_{0-t} and Ln C_{max} for almotriptan.</p> <p>A multiplicative linear model was used for the two-way crossover design: $Y_{ijk} = \log (X_{ijk}) = \mu + G_k + S_{ik} + P_j + F (j , k) + e_{ijk}$</p>																	
19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)	<p>Gender: Males Age: 27 ± 5.51 year Height: 176 ± 6.48 cm Weight: 72 ± 10.56 Kg BMI: 23.4 ± 2.29 Kg/m²</p>																	
20. Results of efficiency	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameter</th> <th colspan="5">90% Confidence intervals of</th> </tr> <tr> <th>Point estimate %</th> <th>Lower Limit %</th> <th>Upper Limit %</th> <th>Intrasubject CV% (Logarithmic)</th> <th>Intrasubject CV%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>102.30</td> <td>92.35</td> <td>113.32</td> <td>6.05</td> <td>22.44</td> </tr> </tbody> </table>	Pharmacokinetic Parameter	90% Confidence intervals of					Point estimate %	Lower Limit %	Upper Limit %	Intrasubject CV% (Logarithmic)	Intrasubject CV%	C_{max}	102.30	92.35	113.32	6.05	22.44
Pharmacokinetic Parameter	90% Confidence intervals of																	
	Point estimate %	Lower Limit %	Upper Limit %	Intrasubject CV% (Logarithmic)	Intrasubject CV%													
C_{max}	102.30	92.35	113.32	6.05	22.44													

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



	AUC _{0-∞}	104.18	100.99	107.47	1.23	7.23
	Pharmacokinetic Parameter	Treatment (Mean ± SD)				
		TEST Product	REFERENCE			
	C _{max} (ng/ml)	39.807 ± 11.15	38.534 ± 9.32			
	AUC _{0-t} (ng.h/ml)	243.58 ± 51.80	232.40 ± 40.27			
	AUC _{0-∞} (ng.h/ml)	257.10 ± 57.33	243.79 ± 47.83			
	t _{max} (h)	1.70 ± 0.88	1.58 ± 0.93			
	t _{1/2el} (h)	6.10 ± 1.69	5.78 ± 1.46			
	AUC _{0-t} / AUC _{0-∞} %	94.88 ± 3.36	95.68 ± 2.97			
	K _{el} (1/h)	0.120 ± 0.03	0.1267 ± 0.03			
21. Results of safety	<p>There were no deaths or other significant adverse events during the study period.</p> <p>Each subject received a thorough physical assessment and vital signs evaluation (blood pressure, pulse, respiratory rate and temperature) plus laboratory tests of haematology, serology, biochemistry and urinalysis and ECG on screening examination. Laboratory tests of neutrophils and liver function tests (Total bilirubin, Alkaline phosphatase, SGOT and SGPT) and ECG was done for all subjects before admission to Period n. The subjects received the same physical assessment, as well as, the vital signs evaluation plus laboratory tests of haematology, biochemistry and urinalysis and ECG on follow up examination, which was within 24 hours from collecting the last sample in period II.</p> <p>Clinical assessment for all subjects was carried out to evaluate their tolerability to the study's medications. Study subjects demonstrated good tolerance to the two study's drugs.</p>					
22. Conclusion (assessment)	<p>Point estimates and the 90% Confidence Intervals for almotriptan transformed ratios (Test/Reference) were within the accepted limits of 80.00-125.00 % for C_{max} and AUC_{0-∞}; Therefore, the bioequivalence of Chanelle Medical (ALMOTRIPTAN 12.5 mg Film Coated Tablets) with the Reference Product of Almirall, S.A. (Almogran 12.5 mg Film Coated Tablets) can be concluded.</p>					

Applicant
(Registration
Certificate
holder)

Algimantas Kypstys
(signature)

(surname, name, father's name)

„Farmlyga“
VILNIUS

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І.

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)	Мігретан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 12,5 мг
2. Заявник	ЗАТ «Фармліга», Литовська Республіка.
3. Виробник	Шанель Медікал Анлімітед Компані, Ірландія - виробництво in bulk, аналітичне тестування, первинне та вторинне пакування, випуск серії. Компліт Лабораторі Солюшнс, Ірландія - аналітичні тестування.
4. Проведені дослідження:	так ні якщо <u>ні</u> , обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка для генеричного лікарського засобу
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльне, рандомізоване, однодозове, двохетапне, перехресне дослідження з відкритим маркуванням для визначення біоеквівалентності препаратів Шанель Медікал, Ірландія Альмотриптан в таблетках, вкритих плівковою оболонкою, по 12,5 мг (одна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 12,5 мг альмотриптану), та Алмірал С.А., Іспанія Альмогран, в таблетках, вкритих плівковою оболонкою, по 12,5 мг (одна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 12,5 мг алмотриптану) після перорального прийому 12,5 мг алмотриптану здоровими дорослими натщесерце. ALM-001

Положецько Ірина І

6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Для групи I: Період I: 17/06/2012 Період II: 24/06/2012 Для групи II: Період I: 24/06/2012 Період II: 01/07/2012
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Йорданія
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 30 фактично: 27
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета Це дослідження було одноцентровим, відкритим, рандомізованим дослідженням одноразової дози з перехресним дизайном із двома варіантами лікування для порівняння біодоступності алмотриптану між двома продуктами у здорових дорослих суб'єктів за умов прийому натщесерце. Результати цього дослідження біоеквівалентності показали еквівалентність двох досліджуваних продуктів щодо швидкості абсорбції, як зазначено C_{max} , і щодо ступеня абсорбції, як зазначено $AUC_{0-\infty}$. Параметричні 90% довірчі інтервали середніх значень для співвідношення ДОСЛІДЖУВАНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ/РЕФЕРЕНТНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ були в допустимих межах біоеквівалентності 80,00-125,00 % для C_{max} і $AUC_{0-\infty}$ на основі даних, отриманих із концентрацій алмотриптану в плазмі. Вторинна ціль Стежити за безпекою досліджуваних. Для всіх суб'єктів було проведено клінічну оцінку переносимості досліджуваних препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження було порівняльним, рандомізованим, з одноразовим введенням препарату, з двома схемами лікування, перехресним дослідженням з двома періодами з відкритим маркуванням для визначення біоеквівалентності за участю 30 здорових дорослих в умовах прийому препарату натщесерце.
12. Основні критерії включення	Стать: Чоловіки Вік: 27 ± 5.51 рік Зріст: 176 ± 6.48 см Вага: 72 ± 10.56 кг ІМТ: 23.4 ± 2.29 кг/м ²

Головний лікар Звісно Д

13. Досліджувані й лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Кожен учасник експериментального дослідження отримував пероральну дозу однієї таблетки призначеного препарату, відповідно до схеми рандомізації, запиваючи її 240 мл води.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Лікування В (референтний препарат): Одноразова доза, одна таблетка <i>Альмограну</i> , вкрита плівковою оболонкою, по 12,5 мг, 12,5 мг алмотриптану в одній таблетці, вкритій плівковою оболонкою.
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: C_{max} and AUC_{0-t} (первинна); K_{el} , t_{max} , $AUC_{0-\infty}$ and $t_{1/2el}$ (вторинна); $AUC_{0-t} / AUC_{0-\infty}$: Співвідношення AUC_{0-t} до $AUC_{0-\infty}$ (інше)
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Дослідження проводилося відповідно до рекомендацій ICH-GCP під керівництвом наукового керівника. Жодних суттєвих відхилень від протоколу дослідження, які могли б вплинути на результати цього дослідження, не виявлено. Всі учасники експериментального дослідження відповідали критеріям включення, описаним у протоколі дослідження.</p> <p>Передбачувані ризики були зважені до початку дослідження. Права, безпека і здоров'я учасників експериментального дослідження вважалися найважливішим питанням, що переважає над інтересами науки і суспільства.</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз проводився за програмою Kinetica™ 2000, за допомогою програми Microsoft® Excel (2003).</p> <p>Ступінь абсорбції визначався за показником AUC_{0-t}. Швидкість абсорбції визначали за C_{max}. Для параметричного аналізу біоеквівалентності для Ln-трансформованих даних були встановлені межі прийнятності 80,00-125,00% для C_{max} та AUC_{0-t}. Мультиплікативна модель була обрана для нетрансформованих параметрів біоеквівалентності. Використано логарифмічне перетворення вихідних даних. За припущенням логарифмічного нормального розподілу був прийнятий параметричний підхід, рекомендований Steijns та Diletti, що базується на включенні найкоротшого 90% довірчого інтервалу в діапазоні біоеквівалентності.</p> <p>Дисперсійний аналіз (ANOVA) використовувався для послідовності, періоду, суб'єкта (послідовності) та ефекту лікування. ANOVA був проведений для AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, t_{max}, $t_{1/2el}$, K_{el}, Ln AUC_{0-t} та Ln C_{max} для алмотриптану.</p> <p>Для перехресного дизайну з двома періодами була використана мультиплікативна лінійна модель:</p> $Y_{ijk} = \log(X_{ijk}) = \mu + G_k + S_{ik} + P_j + F(j, k) + e_{ijk}$

Головний лікар

Григор

Г

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Стать: Чоловіки Вік: 27 ± 5.51 рік Зріст: 176 ± 6.48 см Вага: 72 ± 10.56 кг ІМТ: 23.4 ± 2.29 кг/м²</p>																																																						
<p>20. Результати ефективності</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичний параметр</th> <th colspan="5">90% Довірчих інтервалів параметричних середніх</th> </tr> <tr> <th>Точкова оцінка %</th> <th>Нижня межа %</th> <th>Верхня межа %</th> <th>Мінливість значень CV% (Логарифмічне)</th> <th>Мінливість значень CV%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>102.30</td> <td>92.35</td> <td>113.32</td> <td>6.05</td> <td>22.44</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0->t}</td> <td>104.18</td> <td>100.99</td> <td>107.47</td> <td>1.23</td> <td>7.23</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичний параметр</th> <th colspan="2">Лікування (Середнє значення \pm стандартне відхилення)</th> </tr> <tr> <th>ДОСЛІДЖУВАНИЙ препарат</th> <th>РЕФЕРЕНТНИЙ препарат</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>39.807 ± 11.15</td> <td>38.534 ± 9.32</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (нг.год./мл)</td> <td>243.58 ± 51.80</td> <td>232.40 ± 40.27</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} (нг.год./мл)</td> <td>257.10 ± 57.33</td> <td>243.79 ± 47.83</td> </tr> <tr> <td>t_{max} (год.)</td> <td>1.70 ± 0.88</td> <td>1.58 ± 0.93</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2el} (год.)</td> <td>6.10 ± 1.69</td> <td>5.78 ± 1.46</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} / AUC_{0-∞} %</td> <td>94.88 ± 3.36</td> <td>95.68 ± 2.97</td> </tr> <tr> <td>K_{el} (1/год.)</td> <td>0.120 ± 0.03</td> <td>0.1267 ± 0.03</td> </tr> </tbody> </table>						Фармакокінетичний параметр	90% Довірчих інтервалів параметричних середніх					Точкова оцінка %	Нижня межа %	Верхня межа %	Мінливість значень CV% (Логарифмічне)	Мінливість значень CV%	C _{max}	102.30	92.35	113.32	6.05	22.44	AUC _{0->t}	104.18	100.99	107.47	1.23	7.23	Фармакокінетичний параметр	Лікування (Середнє значення \pm стандартне відхилення)		ДОСЛІДЖУВАНИЙ препарат	РЕФЕРЕНТНИЙ препарат	C _{max} (нг/мл)	39.807 ± 11.15	38.534 ± 9.32	AUC _{0-t} (нг.год./мл)	243.58 ± 51.80	232.40 ± 40.27	AUC _{0-∞} (нг.год./мл)	257.10 ± 57.33	243.79 ± 47.83	t _{max} (год.)	1.70 ± 0.88	1.58 ± 0.93	t _{1/2el} (год.)	6.10 ± 1.69	5.78 ± 1.46	AUC _{0-t} / AUC _{0-∞} %	94.88 ± 3.36	95.68 ± 2.97	K _{el} (1/год.)	0.120 ± 0.03	0.1267 ± 0.03
Фармакокінетичний параметр	90% Довірчих інтервалів параметричних середніх																																																						
	Точкова оцінка %	Нижня межа %	Верхня межа %	Мінливість значень CV% (Логарифмічне)	Мінливість значень CV%																																																		
C _{max}	102.30	92.35	113.32	6.05	22.44																																																		
AUC _{0->t}	104.18	100.99	107.47	1.23	7.23																																																		
Фармакокінетичний параметр	Лікування (Середнє значення \pm стандартне відхилення)																																																						
	ДОСЛІДЖУВАНИЙ препарат	РЕФЕРЕНТНИЙ препарат																																																					
C _{max} (нг/мл)	39.807 ± 11.15	38.534 ± 9.32																																																					
AUC _{0-t} (нг.год./мл)	243.58 ± 51.80	232.40 ± 40.27																																																					
AUC _{0-∞} (нг.год./мл)	257.10 ± 57.33	243.79 ± 47.83																																																					
t _{max} (год.)	1.70 ± 0.88	1.58 ± 0.93																																																					
t _{1/2el} (год.)	6.10 ± 1.69	5.78 ± 1.46																																																					
AUC _{0-t} / AUC _{0-∞} %	94.88 ± 3.36	95.68 ± 2.97																																																					
K _{el} (1/год.)	0.120 ± 0.03	0.1267 ± 0.03																																																					
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Протягом періоду дослідження не було зафіксовано жодних смертей або інших значних негативних проявів.</p> <p>Кожному учаснику експериментального дослідження було проведено ретельне фізичне обстеження та оцінку життєво важливих показників (артеріальний тиск, пульс, частота дихання та температура), а також лабораторні тести на гематологію, серологію, біохімію, аналіз сечі та ЕКГ під час скринінгового обстеження. Лабораторні аналізи нейтрофілів і печінкової функції (загальний білірубін, лужна фосфатаза, SGOT та SGPT) та ЕКГ були проведені для всіх учасників експериментального дослідження перед допущенням до Періоду n. Учасники експериментального дослідження отримали таку ж оцінку фізичного стану, а також оцінку життєво важливих показників плюс лабораторні аналізи на гематологію, біохімію, аналіз сечі та ЕКГ при подальшому обстеженні, яке проводилося протягом 24 годин з моменту збору останнього зразка в періоді II.</p> <p>Клінічне обстеження всіх учасників експериментального дослідження проводилося з метою оцінки їхньої переносимості препаратів, що</p>																																																						

Голоженко Ірина ІП

	використовувалися в дослідженні. Учасники експериментального дослідження продемонстрували добру переносимість двох препаратів дослідження.
22. Висновок (заклучення)	Точкові оцінки та 90% довірчих інтервалів для перетворених коефіцієнтів алмотриптану (досліджуваний/референтний препарат) знаходились у прийнятих межах 80,00-125,00 % для C _{max} та AUC _{0-t} ; отже, можна зробити висновок щодо біоеквівалентності препарату Шанель Медікал (АЛМОТРИПТАН, таблетки, вкриті оболонкою, по 12,5 мг) з референтним препаратом компанії Алмірал, С.А. (Альмогран, таблетки, вкриті оболонкою, по 12,5 мг).

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)

_____ (підпис)

Алгімантас Купстіс
(П.І.Б)

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Мариною Усатенко



Доложе само Грине Д

Annex 29
to the Order of expert evaluation and
conduct 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):	Migretan, 12,5 mg, film-coated tablets
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic.
2) conducted studies	yes no if <u>no</u> , justify The product meets the definition of a generic medicinal product 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
7) additional toxicity studies:	NA

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



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	The product we are applying for the grant of marketing authorization is the generic equivalent to Almogran 12,5 mg film-coated tablets marketed by Almirall S.A., Spain. It has the same qualitative and quantitative composition in terms of active substance(s) as the comparator product.

Applicant (Registration
Certificate holder)

(signature)
Kupstys Algimantas

(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):	Мігретан, таблетки по 12,5 мг, вкриті плівковою оболонкою
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка для генеричного лікарського засобу
2) проведені дослідження	так ні якщо <u>ні</u> , обґрунтувати Лікарський засіб відповідає ознакам генеричного лікарського засобу, визначеним у Статті 10.1 (а) (іі) Директиви 2001/83/ЄС зі змінами та доповненнями, оскільки має однаковий якісний та кількісний склад діючої речовини з референтним лікарським засобом, однакову лікарську форму з референтним лікарським засобом; доклінічні дослідження не проводились.
2. Фармакологія:	НЗ
1) первинна фармакодинаміка	НЗ
2) вторинна фармакодинаміка	НЗ
3) фармакологія безпеки	НЗ
4) фармакодинамічні взаємодії	НЗ
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	НЗ

Положенська Греша І

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

Головний лікар Фізіо Д

дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	НЗ
б) місцева переносимість	НЗ
7) додаткові дослідження токсичності:	НЗ
антигенність (утворення антитіл)	НЗ
імунотоксичність	НЗ
дослідження механізмів дії	НЗ
лікарська залежність	НЗ
токсичність метаболітів	НЗ
токсичність домішок	НЗ
інше	НЗ
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Лікарський засіб, на який ми подаємо заявку на отримання реєстраційного посвідчення, є генеричним лікарським засобом препарату Альмогран, в таблетках, вкритих плівковою оболонкою, по 12,5 мг, що випускається на ринок компанією Алмірал С.А., Іспанія, та має такий самий якісний та кількісний склад діючих речовин, як і препарат порівняння.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)
Алгімантас Купстис
(П.І.Б.)



Головковська

Груша Д