


Annex 30
to the Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Registration Materials
Pertinent to Medicinal Products
Submitted for the State Registration (Re-
Registration) and for Expert Evaluation
of Materials about Introduction of
Changes to Registration Materials during
the Validity Period of Registration
Certificate (item 4 section IV)

Clinical study report
№1

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Elibria XR, 32mg and 48 mg, prolonged release
2. Applicant	UAB «Farmlyga», Republic of Lithuania
3. Manufacturer	Ache Laboratorios Farmaceuticos S.A., Brazil
4. Studies conducted:	<p>Yes</p> <p>The process of developing betahistine dihydrochloride as a prolonged-release tablet followed a rigorous pharmacokinetic evaluation process to understand the behavior of the new pharmaceutical form under different conditions. The clinical evaluations to which the prolonged-release betahistine dihydrochloride formulations were subjected were aimed at evaluating the pharmacokinetic profile in single-dose and multiple-dose studies when administered once daily. The immediate-release drug product administered twice daily was used as a comparator in these studies (Betaserc® - Abbott). Other pharmacokinetic studies were also conducted in order to evaluate the effect of feeding on the prolonged release betahistine dihydrochloride plasma bioavailability and also to evaluate the pharmacokinetic proportionality between the concentrations of 32 and 48 mg.</p>
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	hybrid
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	<p>PBDS007/12 – Single Dose Study to evaluate the pharmacokinetic behavior of the drug Betahistina Dihydrochloride – Betaistina Dihydrochloride XR 48mg (Test 1 - Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) in the form of a coated extended-release tablet and Betaistina Dihydrochloride XR 48mg (Test 2 - Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) in the form of a coated extended-release tablet in relation to Betaserc® 24mg (Solvay Farma</p> <p>ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ</p>


 Ірина ПОЛОЖАЄНКО

	Ltda) in the form of a simple tablet, in healthy volunteers of both sexes and fasting, using Liquid Chromatography techniques.
6. Phase of clinical trial	Phase I (Pharmacokinetic Study – Single Dose)
7. Period of clinical trial	from November 2012 till December 2012
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Brazil
9. Number of trial subjects	planned: 18 actual: 12
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Primaries: Cmax, ASC(0-t); Secondary: ASC(0-∞) , Tmax, T1/2, Kel, ASC_%extrap.
11. Clinical trial design	Monocentric, open, crossed, randomized, prospective, three treatments (Reference, Test 1 and Test 2), three periods (1, 2 and 3) and six sequences.
12. Main inclusion criteria	Individuals between 18 and 50 years old; with BMI - Body Mass Index ranging from 18.50 to 24.90 and may vary up to 15% in relation to the upper limit (18.50 to 28.63); subjected to a clinical evaluation and considered healthy; and who freely agreed and signed the consent form, after all the essential elements of the protocol had been clarified, before any procedure.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	In each period, the participants received, orally, a 48mg dose of Betahistine Dihydrochloride corresponding to 1 prolonged-release tablet of the Test 1 drug product given in a single dose or 48mg of Betahistine Dihydrochloride corresponding to 1 prolonged-release tablet of the Test 2 drug product administered in a single dose, according to the randomization list, together with 200mL of water after a period of at least 10 hours offasting (before administration of test 1 or test 2 drug product or the 1st dose of the reference drug product) or 4 hours of fasting (before the administration of the 2nd dose of the reference drug product). The research participants were instructed to take the drug products whole, not being able to break or chew them.
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	24 mg, Betaserc® (Betahistine Dihydrochlore) - Abbott Healthcare S.A.S, equivalent to 1 simple tablet of the reference drug product given twice every 12 hours (totaling 48mg)
15. Concomitant therapy	NA
16. Criteria for evaluation efficacy	The 90% confidence interval of the ratio (T/R) between the geometric means calculated by the least squares of ASC(0-t) and Cmax transformed into Ln, must be between 80 and 125%.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

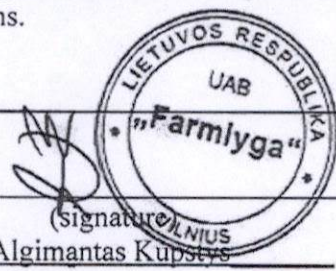
Ірина ПОЛОЖАЄНКО

17. Criteria for evaluation safety	Clinical tolerability (signs and symptoms, adverse events, laboratory parameters), β HCG for women before each study period, vital signs (blood pressure, temperature and pulse rate) and ECG.
18. Statistical methods	Calculations of pharmacokinetic parameters were processed using WinNonlin 6.x (Phoenix) software (default).
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	Population anthropometric data, healthy volunteers of both sexes who completed the study (n=12): Age: 32 (\pm 5.19) year Weight: 64.18 (\pm 7.85) Kg Height: 1.64 (\pm 0.08) m BMI: 23.79 (\pm 1.72) Kg/m ²
20. Efficacy results	The results obtained meet the acceptance criteria specified in the protocol.
21. Safety results	The clinical trial proceeded normally with no occurrence of serious adverse reactions. In the study in question, some pre-study tests presented results outside the reference values, but they were analyzed by the responsible medical team and considered to have no clinical significance. Some volunteers presented post-study exam values outside normal limits. These volunteers were evaluated by the doctor and, for those whose changes were considered clinically significant, clinical monitoring was carried out. All these exams were described in the volunteer's clinical record with their respective justifications.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
 Ірина ПОЛОЖАЄНКО

22. Conclusion (summary)	Based on the results obtained in the present study, it is concluded that the drug products test 1 (Betahistine Dihydrochloride XR 48 mg - Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) in the form of a prolonged- release coated tablet and test 2 (Betahistine Dihydrochloride XR 48 mg - Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) in the form of a prolonged-release coated tablet versus the reference (Betaserc® 24mg - Solvay Farma Ltda.) in the form of a simple tablet, are bioequivalent, under fasting conditions.
--------------------------	---


Applicant (Registration Certificate holder)



(signature)
Algimantas Kupšys

(surname, name, father's name)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Ірина ПОЛОЖАЄНКО

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 №1
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Елібрія XR, таблетки пролонгованої дії, по 32 мг та 48 мг
2. Заявник	ЗАТ «Фармліга», Литовська Республіка
3. Виробник	Аше Лабораторіос Фармaceutікос С.А., Бразилія
4. Проведені дослідження:	<p>Так</p> <p>Процес розробки бетагістину дигідрохлориду у формі таблеток пролонгованої дії супроводжувався ретельним процесом фармакокінетичної оцінки для розуміння характеру проявів нової лікарської форми за різних умов. Клінічні дослідження, яким піддавалися препарати бетагістину дигідрохлориду пролонгованої дії, були спрямовані на оцінку фармакокінетичного профілю в дослідженнях з одноразовим та багаторазовим прийомом при застосуванні один раз на добу. Препарат з негайним вивільненням, який застосовували двічі на добу, використовували як препарат порівняння в цих дослідженнях (Бетасерк® - Абботт). Також були проведені інші фармакокінетичні дослідження з метою оцінки впливу прийому їжі на біодоступність бетагістину дигідрохлориду пролонгованої дії у плазмі крові, а також з метою оцінки фармакокінетичної пропорційності між концентраціями 32 та 48 мг.</p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Ця заявка подається на гібридний лікарський засіб.

Головченко Анна А

5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	PBDS007/12 – Дослідження для одноразової дози з метою оцінки фармакокінетики лікарського засобу Бетагістину Дигідрохлориду (Betahistina Dihydrochloride) – Бетагістину Дигідрохлориду XR (Betaistina Dihydrochloride XR) 48мг (випробування 1 - Аше Лабораторьос Фармачеутикос С.А.) у формі таблетки, вкритої оболонкою, з пролонгованим вивільненням та Бетагістину Дигідрохлориду XR (Betaistina Dihydrochloride XR) 48мг (випробування 2 - Аше Лабораторьос Фармачеутикос С.А.) у формі таблетки, вкритої оболонкою, з пролонгованим вивільненням у порівнянні з Бетасерк® 24 мг [Сольвей Фарма Лтда. (Solvay Farma Ltda.)] у формі таблетки негайного вивільнення, у здорових добровольців обох статей натщесерце, з використанням методів рідинної хроматографії.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (Фармакокінетичне дослідження - одноразова доза)
7. Період проведення клінічного випробування	з Листопада 2012 року по Грудень 2012 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бразилія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 18 фактична: 12
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні дані: Cmax, ASC(0-t); Вторинні: ASC (0-∞), Tmax, T1/2, Kel, ASC_%extrap.
11. Дизайн клінічного випробування	Моноцентричне, відкрите, перехресне, рандомізоване, проспективне, три методи лікування (референтне, випробування 1 і випробування 2), три періоди (1, 2 і 3) і шість послідовностей.
12. Основні критерії включення	Особи віком від 18 до 50 років; з ІМТ - індексом маси тіла в межах від 18,50 до 24,90, може коливатися до 15% відносно верхньої межі (18,50-28,63); які пройшли клінічне обстеження і вважаються здоровими; які добровільно погодилися і підписали форму згоди після того, як їм були роз'яснені всі суттєві елементи

Головний лікар Фірма А

	протоколу, перед початком будь-якої процедури.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	У кожному періоді учасники отримували перорально 48 мг ЛЗ Бетагістину Дигідрохлорид, що відповідає 1 таблетці пролонгованої дії лікарського засобу випробування 1, яку приймали одноразово, або 48 мг ЛЗ Бетагістину Дигідрохлорид, що відповідає 1 таблетці пролонгованої дії лікарського засобу випробування 2, яку приймали одноразово, згідно зі списком рандомізації, разом з 200 мл води після щонайменше 10-годинного голодування (перед прийомом препарату випробування 1 або випробування 2, або 1-ї дози референтного препарату) або 4-годинного голодування (перед прийомом 2-ї дози референтного препарату). Учасники випробування були проінструктовані приймати лікарські засоби цілими, не розламуючи і не розжовуючи їх.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	24 мг, Бетасерк® (бетагістину дигідрохлорид) - Abbott Healthcare S.A.S., еквівалентно 1 таблетці негайного вивільнення референтного препарату, що приймається двічі кожні 12 годин (загалом 48 мг)
15. Супутня терапія	НЗ
16. Критерії оцінки ефективності	90% довірчий інтервал відношення (T/R) між середніми геометричними значеннями, розрахованими за методом найменших квадратів ASC(0-t) і C _{max} , перетвореними в Ln, повинен бути між 80 і 125%.
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість (ознаки та симптоми, побічні реакції, лабораторні показники), β-ХГЛ для жінок перед кожним періодом випробування, життєві показники (артеріальний тиск, температура та частота пульсу) та ЕКГ.
18. Статистичні методи	Розрахунки фармакокінетичних параметрів обробляли за допомогою програмного забезпечення [ВінНонлін 6.х (Фенікс) (WinNonlin 6.x (Phoenix))] (за замовчуванням).

3
Коломєвська Грима І

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Популяційні антропометричні дані, здорові добровольці обох статей, які завершили дослідження (n=12):</p> <p>Вік: 32 (±5,19) року</p> <p>Вага: 64,18 (±7,85) кг</p> <p>Зріст: 1,64 (±0,08) м</p> <p>ІМТ: 23,79 (±1,72) кг/м²</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Отримані результати відповідають вказаним у протоколі критеріям прийнятності.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Клінічне випробування протікало нормально, без виникнення серйозних побічних реакцій. У дослідженні, про яке йде мова, деякі доклінічні тести показали результати, що виходили за межі референтних значень, але вони були проаналізовані кваліфікованою медичною групою і не мали клінічної значущості. У деяких добровольців показники після дослідження виходили за межі норми. Ці добровольці були оцінені лікарем, і для тих, чиї зміни були визнані клінічно значущими, було проведено клінічне спостереження. Всі ці дослідження були описані в клінічній картці добровольця з відповідними обґрунтуваннями.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>На підставі результатів, отриманих в даному дослідженні, можна зробити висновок, що випробування лікарського засобу 1 (Бетагістину дигідрохлорид XR 48 мг, Аше Лабораторіос Фармасеутікос С.А.) у формі таблетки, вкритої оболонкою, та випробування лікарського засобу 2 (Бетагістину дигідрохлорид XR 48 мг, Аше Лабораторіос Фармасеутікос С.А.) у формі таблетки, вкритої оболонкою, є біологічно ефективними. А.) у формі таблетки пролонгованої дії, вкритої оболонкою, порівняно з референтним препаратом (Бетасерк® 24 мг, ТОВ «Солвей Фарма») у формі таблетки негайного вивільнення, є біоеквівалентними за умов прийому натщесерце.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

 (підпис)
Алгімантас Купстіс
 (П. І. Б.)

Головасенко Анна А

5

Annex 30
to the Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Registration Materials
Pertinent to Medicinal Products
Submitted for the State Registration (Re-
Registration) and for Expert Evaluation
of Materials about Introduction of
Changes to Registration Materials during
the Validity Period of Registration
Certificate (item 4 section IV)

**Clinical study report
№2**

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Elibria XR, 32mg and 48 mg, prolonged release
2. Applicant	UAB «Farmlyga», Republic of Lithuania
3. Manufacturer	Ache Laboratorios Farmaceuticos S.A., Brazil
4. Studies conducted:	<p>Yes</p> <p>The process of developing betahistine dihydrochloride as a prolonged-release tablet followed a rigorous pharmacokinetic evaluation process to understand the behavior of the new pharmaceutical form under different conditions. The clinical evaluations to which the prolonged-release betahistine dihydrochloride formulations were subjected were aimed at evaluating the pharmacokinetic profile in single-dose and multiple-dose studies when administered once daily. The immediate-release drug product administered twice daily was used as a comparator in these studies (Betaserc® - Abbott). Other pharmacokinetic studies were also conducted in order to evaluate the effect of feeding on the prolonged release betahistine dihydrochloride plasma bioavailability and also to evaluate the pharmacokinetic proportionality between the concentrations of 32 and 48 mg.</p>
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	hybrid
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	PBDS018/14 - Evaluation of the relative bioavailability of the drug Betahistine dihydrochloride – Betahistine dihydrochloride 48mg (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) in the form of a coated extended-release tablet versus Betaserc® 24mg (Abbott Healthcare S.A.S.) in the form of a simple tablet, both in steady state , in healthy volunteers of both sexes and fasting, using Liquid Chromatography techniques
6. Phase of clinical trial	Phase I (Pharmacokinetic Study – Multiple Dose/Steady State)
7. Period of clinical trial	from November 2014 till December 2014

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Ірина ПОЛОЖАЄНКО

8. Countries, where clinical trial has been conducted	Brazil
9. Number of trial subjects	planned: 40 actual: 30
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Primaries: $C_{max_τ}$ and $ASC_{τ, τ=24}$ hours (interval dose of the test drug); Secondary: $C_{min_τ}$, C_{medium} , T_{min} , T_{max} , Float. Complementary: Cpd
11. Clinical trial design	Monocentric, open, randomized, crossover, 2 treatments (Reference and Test), 2 periods (1 and 2), 2 subgroups, multiple doses.
12. Main inclusion criteria	Individuals between 18 and 50 years old; with BMI - Body Mass Index ranging from 18.50 to 24.90 and may vary up to 15% in relation to the upper limit (18.50 to 28.63); subjected to a clinical evaluation and considered healthy; and who freely agreed and signed the consent form, after all the essential elements of the protocol had been clarified, before any procedure.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	In each period, volunteers received, orally, a dose of 48mg of betahistine dihydrochloride corresponding to 1 coated extended-release tablet of the test drug once a day on an empty stomach for 11 days or 24mg of betahistine dihydrochloride corresponding to 1 simple tablet of betahistine dihydrochloride reference medicine administered twice a day every 12 hours (totaling 48mg per day) on an empty stomach for 11 days, according to the randomization list, along with 200mL of water. The volunteers were instructed to consume the medicines whole, not breaking or chewing them.
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	24 mg, Betaserc® (Betahistine Dihydrochloride) - Abbott Healthcare S.A.S., equivalent to 1 simple tablet of the reference drug product given twice every 12 hours (totaling 48mg)
15. Concomitant therapy	NA
16. Criteria for evaluation efficacy	The 90% confidence interval of the ratio (T/R) between the geometric means calculated by the least squares of $ASC(0-τ)$ and $C_{max_τ}$ transformed into Ln, must be between 80 and 125%.
17. Criteria for evaluation safety	Clinical tolerability (signs and symptoms, adverse events, laboratory parameters), $βHCG$ for women before each study period, vital signs (blood pressure, temperature and pulse rate) and ECG.
18. Statistical methods	Calculations of pharmacokinetic parameters were processed using WinNonlin 6.x (Phoenix) software (default).

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

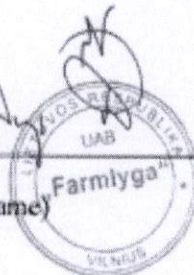


Ірина ПОЛОЖАЄНКО

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	Population anthropometric data, healthy volunteers of both sexes who completed the study (n=30): Age: 32.14 (±7.65) year Weight: 66.46 (±11.67) Kg Height: 1.66 (±0.08) m BMI: 23.82 (±2.49) Kg/m ²
20. Efficacy results	The results obtained meet the acceptance criteria specified in the protocol.
21. Safety results	The clinical trial proceeded normally. In the study in question, some pre-study tests presented results outside the reference values, but they were analyzed by the responsible medical team and considered to have no clinical significance. Some volunteers presented post-study exam values outside normal limits. These volunteers were evaluated by the doctor and, for those whose changes were considered clinically significant, clinical monitoring was carried out. All these exams were described in the volunteer's clinical record with their respective justifications.
22. Conclusion (summary)	Based on the results obtained with this study, it is concluded that: <ul style="list-style-type: none"> • Steady-state was achieved after 11 days of drug administration (11 doses with a 24-hour interval for the test drug and 22 doses with a 12-hour interval for the reference drug), according to p-values of the steady-state ANOVA table; • The test products (Betahistine Dihydrochloride 48 mg - Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) in the form of an extended-release coated tablet and comparator (Betaserc® 24 mg - Abbott Healthcare S.A.S.) in the form of a simple tablet, are bioequivalent, in a steady state (after multiple doses) and in a fasting condition.

Applicant (Registration Certificate holder)

Algimantas Kuprys
 (signature)
 (surname, name, father's name)



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
 Ірина ПОЛОЖАЄНКО

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 №2
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Елібрія XR, таблетки пролонгованої дії, по 32 мг та 48 мг
2. Заявник	ЗАТ «Фармліга»
3. Виробник	Аше Лабораторіос Фармасаутікос С.А.,Бразилія
4. Проведені дослідження:	Так Процес розробки бетагістину дигідрохлориду у формі таблеток пролонгованої дії супроводжувався ретельним процесом фармакокінетичної оцінки для розуміння характеру проявів нової лікарської форми за різних умов. Клінічні дослідження, яким піддавалися препарати бетагістину дигідрохлориду пролонгованої дії, були спрямовані на оцінку фармакокінетичного профілю в дослідженнях з одноразовим та багаторазовим прийомом при застосуванні один раз на добу. Препарат з негайним вивільненням, який застосовували двічі на добу, використовували як препарат порівняння в цих дослідженнях (Бетасерк® - Абботт). Також були проведені інші фармакокінетичні дослідження з метою оцінки впливу прийому їжі на біодоступність бетагістину дигідрохлориду пролонгованої дії у плазмі крові, а також з метою оцінки фармакокінетичної пропорційності між концентраціями 32 та 48 мг.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Ця заявка подається на гібридний лікарський засіб.

5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	PBDS018/14 - Оцінка відносної біодоступності Лікарського засобу Бетагістину Дигідрохлорид - Бетагістину Дигідрохлорид 48 мг (Аше Лабораторіос Фармасаутікос С.А.) у формі таблетки, вкритої оболонкою, з пролонгованим вивільненням у порівнянні з ЛЗ Бетасерк® 24 мг
---	--

Положенська Ірина І

	[Абботт Хелскеа С.А.С. (Abbott Healthcare S.A.S.)] у формі таблетки негайного вивільнення, як у стаціонарному стані, так і у здорових добровольців обох статей та натщесерце, з використанням методів рідинної хроматографії
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (Фармакокінетичне дослідження - багаторазові дози/стаціонарний стан)
7. Період проведення клінічного випробування	з листопада 2014 року по грудень 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бразилія
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 40 фактично: 30
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні: C_{max_t} і $ASC_{t, \tau=24}$ години (інтервальна доза досліджуваного препарату); Вторинні: C_{min_t} , C_{medium} , T_{min} , T_{max} , $Float$. Додаткові: C_{pd}
11. Дизайн клінічного випробування	Моноцентричне, відкрите, рандомізоване, перехресне, 2 препарати (референтний і випробуваний), 2 періоди (1 і 2), 2 підгрупи, багаторазові дози.
12. Основні критерії включення	Особи віком від 18 до 50 років; з ІМТ - індексом маси тіла в межах від 18,50 до 24,90 і може коливатися до 15% відносно верхньої межі (18,50-28,63); які пройшли клінічне обстеження і вважаються здоровими; які добровільно погодилися і підписали форму згоди після того, як їм були роз'яснені всі суттєві елементи протоколу, перед початком будь-якої процедури.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	У кожному періоді добровольці отримували перорально 48 мг ЛЗ Бетагістину Дигідрохлорид, що відповідає 1 таблетці досліджуваного препарату, вкритій оболонкою, 1 раз на добу натщесерце протягом 11 днів, або 24 мг ЛЗ Бетагістину Дигідрохлорид, що відповідає 1 простій таблетці Бетагістину Дигідрохлорид, референтного препарату, який приймали двічі на добу кожні 12 годин (загалом 48 мг на добу) натщесерце протягом 11 днів, як зазначено у рандомізованому переліку, запиваючи 200 мл води. Добровольці були проінструктовані вживати ліки цілими, не розламуючи і не розжовуючи їх.

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	24 мг, Бетасерк® (Бетагістину Дигідрохлорид (Betahistine Dihydrochlore)) - Абботт Хелскеа С.А.С., дорівнює 1 таблетці негайного вивільнення референтного препарату, яку приймають двічі кожні 12 годин (загалом 48 мг)
15. Супутня терапія	НЗ
16. Критерії оцінки ефективності	90% довірчий інтервал відношення (T/R) між середніми геометричними значеннями, розрахованими за методом найменших квадратів ASC(0-τ) і C _{max} _τ, перетвореними в Ln, повинен бути в межах від 80 до 125%.
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість (ознаки та симптоми, побічні реакції, лабораторні показники), β-ХГЛ для жінок перед кожним періодом дослідження, життєві показники (артеріальний тиск, температура та частота пульсу) та ЕКГ.
18. Статистичні методи	Розрахунки фармакокінетичних параметрів обробляли за допомогою програмного забезпечення [ВінНонлін 6.х (Фенікс) (WinNonlin 6.х (Phoenix))] (за замовчуванням).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Популяційні антропометричні дані, здорові добровольці обох статей, які завершили дослідження (n=30):</p> <p>Вік: 32,14 (±7,65) року</p> <p>Вага: 66,46 (±11,67) кг</p> <p>Зріст: 1,66 (±0,08) м</p> <p>ІМТ: 23,82 (±2,49) кг/м²</p>
20. Результати ефективності	Отримані результати відповідають вказаним у протоколі критеріям прийнятності
21. Результати безпеки	Клінічне дослідження проходило нормально. У дослідженні, про яке йде мова, деякі доклінічні тести показали результати, що виходили за межі референтних значень, але вони були проаналізовані компетентною медичною групою і були визнані такими, що не мають клінічного значення. У деяких добровольців показники після дослідження вийшли за межі норми. Ці добровольці були оцінені лікарем, і для тих, чиї зміни були визнані клінічно значущими, було проведено клінічне спостереження. Всі ці дослідження були описані в клінічній картці добровольця з відповідними обґрунтуваннями.

22. Висновок (заключення)	<p>На основі результатів, отриманих у цьому дослідженні, можна зробити висновок, що:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Стационарний стан був досягнутий після 11 днів прийому лікарського засобу (11 доз з інтервалом 24 години для досліджуваного препарату та 22 дози з інтервалом 12 годин для референтного препарату), згідно з р-значеннями таблиці стаціонарного стану ANOVA; • Досліджувані лікарські засоби (Бетагістину дигідрохлорид 48 мг, Аше Лабораторіос Фармачеутікос С.А.) у формі таблетки пролонгованої дії, вкритої оболонкою, та препарат порівняння (Бетасерк® 24 мг, Абботт Хелскеа С.А.С.) у формі таблетки негайного вивільнення є біоеквівалентними при стійкому стані (після багаторазового прийому) та при прийомі натщесерце.
---------------------------	---

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Алгімантас Купстіс

(П. І. Б.)

4
Положеєско *Грима* *Д*

Annex 30
 to the Procedure for Conducting Expert
 Evaluation of Registration Materials
 Pertinent to Medicinal Products
 Submitted for the State Registration (Re-
 Registration) and for Expert Evaluation
 of Materials about Introduction of
 Changes to Registration Materials during
 the Validity Period of Registration
 Certificate (item 4 section IV)

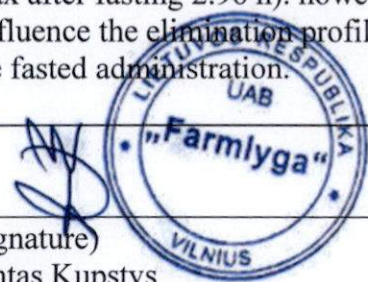
Clinical study report
№3

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Elibria XR, 32mg and 48 mg, prolonged release
2. Applicant	UAB «Farmlyga», Republic of Lithuania
3. Manufacturer	Ache Laboratorios Farmaceuticos S.A., Brazil
4. Studies conducted:	<p>Yes</p> <p>The process of developing betahistine dihydrochloride as a prolonged-release tablet followed a rigorous pharmacokinetic evaluation process to understand the behavior of the new pharmaceutical form under different conditions. The clinical evaluations to which the prolonged-release betahistine dihydrochloride formulations were subjected were aimed at evaluating the pharmacokinetic profile in single-dose and multiple-dose studies when administered once daily. The immediate-release drug product administered twice daily was used as a comparator in these studies (Betaseric® - Abbott). Other pharmacokinetic studies were also conducted in order to evaluate the effect of feeding on the prolonged release betahistine dihydrochloride plasma bioavailability and also to evaluate the pharmacokinetic proportionality between the concentrations of 32 and 48 mg.</p>
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	hybrid
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	<p>PBIO021/15 - Evaluation of the pharmaceutical bioequivalence of the drug Betahistine dihydrochloride – Betahistinedihydrochloride 48mg (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) in the form of a coated prolonged-release tablet under fasting conditions versus Betahistine dihydrochloride 48mg (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) in the form of a coated tablet prolonged release after standardized feeding, in healthy volunteers of both sexes, using LiquidChromatography techniques.</p>

6. Phase of clinical trial	Phase I (Pharmacokinetic Study – Food-Effect)
7. Period of clinical trial	from June 2015 till June 2015
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Brazil
9. Number of trial subjects	planned: 32 actual: 31
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Primaries: Cmax, ASC(0-t); Secondary: ASC(0-∞), Tmax, T1/2, Kel, ASC_%extrap.
11. Clinical trial design	Monocentric, open, crossover, randomized, prospective, two treatments (A and B), two periods, 1 subgroup, two sequences (AB andBA)
12. Main inclusion criteria	Individuals between 18 and 50 years old; with BMI - Body Mass Index ranging from 18.50 to 24.90 and may vary up to 15% in relation to the upper limit (18.50 to 28.63); subjected to a clinical evaluation and considered healthy; and who freely agreed and signed the consent form, after all the essential elements of the protocol had been clarified, before any procedure.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	In each period, volunteers received, orally, a dose of 48mg of betahistine dihydrochloride, corresponding to 1 coated extended-release tablet of the test drug on an empty stomach or 1 coated extended-release tablet of the test drug fed, according to the randomization list, together with 200mL of water. In the fasting period the test was administered after a period of at least 8 hours of fasting while fed period the test drug was administered 30 minutes after the administration of a standardized breakfast. The volunteers were instructed to consume the medicines whole, not breaking or chewing them.
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	NA
15. Concomitant therapy	NA
16. Criteria for evaluation efficacy	The 90% confidence interval of the ratio (T/R) between the geometric means calculated by the least squares of ASC(0-t) and Cmax transformed into Ln, must be between 80 and 125%.
17. Criteria for evaluation safety	Clinical tolerability (signs and symptoms, adverse events, laboratory parameters), βHCG for women before each study period, vital signs (blood pressure, temperature and pulse rate) and ECG.

18. Statistical methods	Calculations of pharmacokinetic parameters were processed using WinNonlin 6.x (Phoenix) software (default). Statistical analyzes were performed in the Bioequivalence Wizard module, which automatically calculates confidence intervals and estimates all additional statistics necessary for the study.
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	Population anthropometric data, healthy volunteers of both sexes who completed the study (n=31): Age: 30.56 (±7.93) year Weight: 69.63 (±7.99) Kg Height: 1.70 (±0.08) m BMI: 24.09 (±2.00) Kg/m ²
20. Efficacy results	Pharmacokinetic parameters for the comparison between the Test (fasting) and Test(fed) Mean geometric ratio T/R (%) <ul style="list-style-type: none"> • Cmax: 99.01(94.77 - 103.45) • AUC(0-t): 94.95 (90.48 - 99.65)
21. Safety results	The clinical trial proceeded normally. In the study in question. some pre-study tests presented results outside the reference values. but they were analyzed by the responsible medical team and considered to have no clinical significance. Some volunteers presented post-study exam values outside normal limits. These volunteers were evaluated by the doctor and. for those whose changes were considered clinically significant. clinical monitoring was carried out. All these exams were described in the volunteer's clinical record with their respective justifications.
22. Conclusion (summary)	The study demonstrated that the presence of food does not have a significant impact on total bioavailability of prolonged-release betahistine dihydrochloride tablets and. therefore. the possibility of dumping dose during its use in clinical practice was ruled out. Regarding the drug product's Tmax. a delay of 55% in time can be perceived to reach the maximum plasma concentration when in the presence of food (mean Tmax in fasting of 1.88 h and mean Tmax after fasting 2.96 h). however this delay did not influence the elimination profile when compared to the fasted administration.

Applicant (Registration Certificate holder)



(signature)

Algimantas Kupstys

(surname, name, father's name)

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 №3
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Елібрія XR, таблетки пролонгованої дії, по 32 мг та 48 мг
2. Заявник	ЗАТ «Фармліга»
3. Виробник	Аше Лабораторіос Фармaceutікос С.А., Бразилія
4. Проведені дослідження:	<p>Так</p> <p>Процес розробки бетагістину дигідрохлориду у формі таблеток пролонгованої дії супроводжувався ретельним процесом фармакокінетичної оцінки для розуміння характеру проявів нової лікарської форми за різних умов. Клінічні дослідження, яким піддавалися препарати бетагістину дигідрохлориду пролонгованої дії, були спрямовані на оцінку фармакокінетичного профілю в дослідженнях з одноразовим та багаторазовим прийомом при застосуванні один раз на добу. Препарат з негайним вивільненням, який застосовували двічі на добу, використовували як препарат порівняння в цих дослідженнях (Бетасерк® - Абботт). Також були проведені інші фармакокінетичні дослідження з метою оцінки впливу прийому їжі на біодоступність бетагістину дигідрохлориду пролонгованої дії у плазмі крові, а також з метою оцінки фармакокінетичної пропорційності між концентраціями 32 та 48 мг.</p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Ця заявка подається на гібридний лікарський засіб.

Головний лікар Лілія Д

5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	РВІО021/15 - Оцінка фармацевтичної біоеквівалентності лікарського засобу Бетагістину Дигідрохлорид - Бетагістину Дигідрохлорид 48мг (Аше Лабораторьос Фармасаеутикос С.А.) у формі таблетки, вкритої оболонкою, пролонгованої дії натщесерце та Бетагістину Дигідрохлорид 48 мг (Аше Лабораторьос Фармасаеутикос С.А.) у формі таблетки, вкритої оболонкою, пролонгованої дії після стандартизованого прийому їжі, у здорових добровольців обох статей за допомогою методів рідинної хроматографії.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (Фармакокінетичне дослідження - вплив харчових продуктів)
7. Період проведення клінічного випробування	з червня 2015 року по червень 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бразилія
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 32 фактично: 31
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні дані: Cmax, ASC(0-t); Вторинні: ASC(0-∞), Tmax, T1/2, Kel, ASC_%extrap.
11. Дизайн клінічного випробування	Моноцентричне, відкрите, перехресне, рандомізоване, проспективне, два методи лікування (A і B), два періоди, 1 підгрупа, дві послідовності (AB і BA)
12. Основні критерії включення	Особи віком від 18 до 50 років; з ІМТ - індексом маси тіла в межах від 18,50 до 24,90, що може коливатися до 15% відносно верхньої межі (18,50-28,63); які пройшли клінічне обстеження і вважаються здоровими; які добровільно погодилися і підписали форму згоди після того, як їм були роз'яснені всі істотні елементи протоколу, перед початком будь-якої процедури.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	У кожен період добровольці отримували перорально дозу 48 мг ЛЗ Бетагістину дигідрохлорид, що відповідає 1 таблетці досліджуваного лікарського засобу, вкритій оболонкою, натщесерце або 1 таблетці пролонгованої дії, що вкрита оболонкою, досліджуваного препарату, яку приймали,

	згідно зі списком рандомізації, разом з 200 мл води. У період голодування випробування проводили після щонайменше 8-годинного голодування, тоді як у період прийому їжі досліджуваний препарат вводили через 30 хвилин після прийому стандартного сніданку. Добровольці були проінструктовані споживати лікарські засоби цілими, не розламуючи та не розжовуючи їх.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	НЗ
15. Супутня терапія	НЗ
16. Критерії оцінки ефективності	90% довірчий інтервал відношення (T/R) між середніми геометричними значеннями, розрахованими за методом найменших квадратів ASC(0-t) і C _{max} , перетвореними в Ln, повинен бути між 80 і 125%.
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість (ознаки та симптоми, небажані явища, лабораторні показники), β-ХГЛ для жінок перед кожним періодом дослідження, життєві показники (артеріальний тиск, температура та частота пульсу) та ЕКГ.
18. Статистичні методи	Розрахунки фармакокінетичних параметрів обробляли за допомогою програмного забезпечення [ВінНонлін 6.х (Фенікс) (WinNonlin 6.x (Phoenix))] (за замовчуванням). Статистичний аналіз проводився в модулі «Біоеквіваленс Візард» (Bioequivalence Wizard), який автоматично розраховує довірчі інтервали та оцінює всі додаткові статистичні дані, необхідні для дослідження.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Популяційні антропометричні дані, здорові добровольці обох статей, які завершили дослідження (n=31): Вік: 30,56 (±7,93) року Вага: 69,63 (±7,99) кг Зріст: 1,70 (±0,08) м ІМТ: 24,09 (±2,00) кг/м ²

Annex 30
 to the Procedure for Conducting Expert
 Evaluation of Registration Materials
 Pertinent to Medicinal Products
 Submitted for the State Registration (Re-
 Registration) and for Expert Evaluation
 of Materials about Introduction of
 Changes to Registration Materials during
 the Validity Period of Registration
 Certificate (item 4 section IV)


Clinical study report
№4

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Elibria XR, 32mg and 48 mg, prolonged release
2. Applicant	UAB «Farmlyga», Republic of Lithuania
3. Manufacturer	Ache Laboratorios Farmaceuticos S.A., Brazil
4. Studies conducted:	<p>Yes</p> <p>The process of developing betahistine dihydrochloride as a prolonged-release tablet followed a rigorous pharmacokinetic evaluation process to understand the behavior of the new pharmaceutical form under different conditions. The clinical evaluations to which the prolonged-release betahistine dihydrochloride formulations were subjected were aimed at evaluating the pharmacokinetic profile in single-dose and multiple-dose studies when administered once daily. The immediate-release drug product administered twice daily was used as a comparator in these studies (Betaserc® - Abbott). Other pharmacokinetic studies were also conducted in order to evaluate the effect of feeding on the prolonged release betahistine dihydrochloride plasma bioavailability and also to evaluate the pharmacokinetic proportionality between the concentrations of 32 and 48 mg.</p>
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	hybrid
5. Title of clinical trial. code number of clinical trial	<p>PBDS 001/15 - Evaluation of the relative bioavailability of the drug Dihydrochloride betahistine – Betahistine dihydrochloride 32mg (Test 1 - Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) in the form of a coated extended-release tablet versus betahistine dihydrochloride 48mg (Test 2 - Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) in the form of a coated extended-release tablet. in healthy volunteers of both sexes and fasting. using Liquid Chromatography techniques.</p>

ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
 Ірина ПОЛОЖАЄНКО

6. Phase of clinical trial	Phase I (Pharmacokinetic Study – Dose proportionality)
7. Period of clinical trial	from June 2015 till June 2015
8. Countries. where clinical trial has been conducted	Brazil
9. Number of trial subjects	planned: 32 actual: 31
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Primaries: C _{max} _D; ASC(0-t)_D; Secondary: ASC(0-∞)_D; T _{max} ; T _{1/2} ; K _{el} ; ASC_%extrap.
11. Clinical trial design	Open. randomized. 2 treatments (A and B). 2 sequences (AB and BA). 1 subgroup. 2 periods. crossover and single dose.
12. Main inclusion criteria	Individuals between 18 and 50 years old; with BMI - Body Mass Index ranging from 18.50 to 24.90 and may vary up to 15% in relation to the upper limit (18.50 to 28.63); subjected to a clinical evaluation and considered healthy; and who freely agreed and signed the consent form after all the essential elements of the protocol had been clarified. before any procedure.
13. Investigational medicinal product. mode of administration and strength	In each period. volunteers received. orally. a dose of 32mg of betahistine dihydrochloride. corresponding to 1 prolonged-release tablet of test drug 1. or 48mg of betahistine dihydrochloride. corresponding to 1 prolonged-release tablet of test drug 2. according to the randomization list. along with 200mL of water after a period of at least 8 hours of fasting. The volunteers were instructed to consume the medicines whole. not breaking or chewing them.
14. Reference product. dose. mode of administration and strength	NA
15. Concomitant therapy	NA
16. Criteria for evaluation efficacy	The 90% confidence interval of the ratio (T/R) between the geometric means calculated by the least squares of ASC(0-t) and C _{max} transformed into Ln. must be between 80 and 125%.
17. Criteria for evaluation safety	Clinical tolerability (signs and symptoms. adverse events. laboratory parameters). βHCG for women before each study period. vital signs (blood pressure. temperature and pulse rate) and ECG.
18. Statistical methods	Calculations of pharmacokinetic parameters were processed using WinNonlin 6.x (Phoenix) software (default).

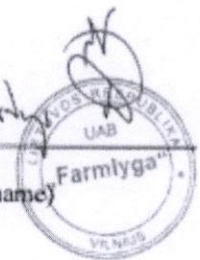
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ


 Ірина ПОЛОЖАЄНКО


18. Statistical methods	Calculations of pharmacokinetic parameters were processed using WinNonlin 6.x (Phoenix)software (default).
19. Demographic indices of studied population (sex. age. race. etc.)	Population anthropometric data. healthy volunteers of both sexes who completed the study (n=31): Age: 31.06 (±7.48) year Weight: 66.66 (±7.99) Kg Height: 1.66 (±0.07) m BMI: 24.07 (±2.21) Kg/m ²
20. Efficacy results	The results obtained meet the acceptance criteria specified in the protocol.
21. Safety results	The clinical trial proceeded normally. In the study in question. some pre-study tests presented results outside the reference values. but they were analyzed by the responsible medical team and considered to have no clinical significance. Some volunteers presented post-study exam values outside normal limits. These volunteers were evaluated by the doctor and. for those whose changes were considered clinically significant. clinical monitoring was carried out. All these exams were described in the volunteer's clinical record with their respective justifications.
22. Conclusion (summary)	Based on the results obtained with the present study, it is concluded that the products test 1 (Betahistine dihydrochloride 32 mg - Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) in the form of a prolonged-release coated tablet and test 2 (Betahistine dihydrochloride 48 mg - Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) in the form of a prolonged-release coated tablet, are bioequivalent, in fast condition, after normalization of pharmacokinetic parameters by the respective dose

Applicant (Registration Certificate holder)

Algimantas Kuprys
 (signature)
 (surname, name, father's name)



{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Ірина ПОЛОЖАЄНКО

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 №4
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Елібрія XR, таблетки пролонгованої дії, по 32 мг та 48 мг
2. Заявник	ЗАТ «Фармліга»
3. Виробник	Аше Лабораторіос Фармaceutікос С.А.,Бразилія
4. Проведені дослідження:	<p>Так</p> <p>Процес розробки бетагістину дигідрохлориду у формі таблеток пролонгованої дії супроводжувався ретельним процесом фармакокінетичної оцінки для розуміння характеру проявів нової лікарської форми за різних умов. Клінічні дослідження, яким піддавалися препарати бетагістину дигідрохлориду пролонгованої дії, були спрямовані на оцінку фармакокінетичного профілю в дослідженнях з одноразовим та багаторазовим прийомом при застосуванні один раз на добу. Препарат з негайним вивільненням, який застосовували двічі на добу, використовували як препарат порівняння в цих дослідженнях (Бетасерк® - Абботт). Також були проведені інші фармакокінетичні дослідження з метою оцінки впливу прийому їжі на біодоступність бетагістину дигідрохлориду пролонгованої дії у плазмі крові, а також з метою оцінки фармакокінетичної пропорційності між концентраціями 32 та 48 мг.</p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Ця заявка подається на гібридний лікарський засіб.

Головне місце Зрешта

5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	PBDS 001/15 - Оцінка відносної біодоступності препарату Бетагістину Дигідрохлорид - Бетагістину Дигідрохлорид 32мг (Випробування 1 - Аше Лабораторьос Фармасаутикос С.А.) у формі таблетки, вкритої оболонкою, проти Бетагістину Дигідрохлорид 48 мг (випробування 2 - Аше Лабораторьос Фармасаутикос С.А.) у формі таблетки, вкритої оболонкою, з пролонгованим вивільненням у здорових добровольців обох статей натщесерце з використанням методів рідинної хроматографії.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (Фармакокінетичне дослідження - пропорційність дози)
7. Період проведення клінічного випробування	з червня 2015 року по червень 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бразилія
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 32 фактично: 31
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні дані: C_{max_D} ; $ASC(0-t)_D$; Вторинні: $ASC(0-\infty)_D$; T_{max} ; $T_{1/2}$; Kel ; $ASC_%extrap$.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване. 2 методи лікування (A і B). 2 послідовності (AB і BA). 1 підгрупа. 2 періоди. перехресний та одноразовий.
12. Основні критерії включення	Особи віком від 18 до 50 років; з ІМТ - індексом маси тіла в межах від 18,50 до 24,90, що може коливатися до 15% по відношенню до верхньої межі (18,50-28,63); які пройшли клінічне обстеження і вважаються здоровими; які добровільно погодилися і підписали форму згоди після того, як їм були роз'яснені всі основні елементи протоколу перед початком будь-якої процедури.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	У кожен період добровольці отримували перорально дозу 32 мг ЛЗ Бетагістину Дигідрохлорид, що відповідає 1 таблетці пролонгованої дії досліджуваного препарату 1, або 48 мг Бетагістину Дигідрохлорид, що відповідає 1 таблетці пролонгованої дії досліджуваного препарату 2, згідно зі списком рандомізації, разом з 200 мл води після періоду

	щонайменше 8-годинного голодування. Добровольці були проінструктовані споживати ліки цілими, не розламаючи та не розжовуючи їх.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	НЗ
15. Супутня терапія	НЗ
16. Критерії оцінки ефективності	90% довірчий інтервал відношення (T/R) між середніми геометричними значеннями, розрахованими за методом найменших квадратів ASC(0-t) і C _{max} , перетвореними в Ln. повинен бути між 80 і 125%.
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість (ознаки та симптоми. небажані явища. лабораторні показники). β-ХГЛ для жінок перед кожним періодом дослідження. життєві показники (артеріальний тиск. температура та частота пульсу) та ЕКГ.
18. Статистичні методи	Розрахунки фармакокінетичних параметрів обробляли за допомогою програмного забезпечення [ВінНонлін 6.х (Фенікс) (WinNonlin 6.x (Phoenix))] (за замовчуванням).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Популяційні антропометричні дані, здорові добровольці обох статей, які пройшли дослідження (n=31): Вік: 31,06 (±7,48) року Вага: 66,66 (±7,99) кг Зріст: 1,66 (±0,07) м ІМТ: 24,07 (±2,21) кг/м ²
20. Результати ефективності	Отримані результати відповідають вказаним у протоколі критеріям прийнятності
21. Результати безпеки	Клінічне дослідження протікало нормально. У дослідженні, про яке йде мова, деякі доклінічні тести показали результати, що виходять за межі референтних значень, але вони були проаналізовані компетентною медичною групою і визнані такими, що не мають клінічної значущості. Деякі добровольці показали результати після дослідження, що виходили за межі норми. Ці добровольці були оцінені

	лікарем, і для тих, чиї зміни були визнані клінічно значущими, було проведено клінічне спостереження. Всі ці обстеження були описані в клінічній картці добровольця з відповідними обґрунтуваннями.
22. Висновок (заклучення)	На підставі результатів, отриманих при проведенні даного дослідження, зроблено висновок, що випробування лікарських засобів 1 (Бетагістину дигідрохлорид дигідрохлорид 32 мг - Аше Лабораторіос Фармaceutікос С.А.) у формі таблетки пролонгованої дії, вкритої оболонкою, та випробування 2 (Бетагістину дигідрохлорид 48 мг - Аше Лабораторіос Фармaceutікос С.А.) у формі таблетки пролонгованої дії, вкритої оболонкою, є біоеквівалентними при прийомі натщесерце після нормалізації фармакокінетичних параметрів за допомогою відповідної дози.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Алгімантас Купстіс
(ПІБ)

Головне бюро Ліцензії

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)

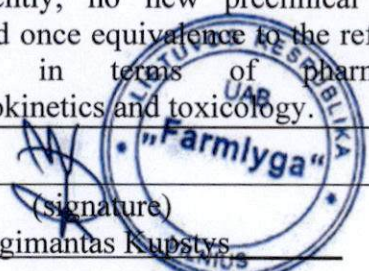
**REPORT
on preclinical studies**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number):	Elibria XR, 32mg and 48 mg, prolonged release
1) Type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for a hybrid medicinal product.
2) Conducted studies	No The product is a hybrid medicinal product, as defined in Article 10 (3) of Directive 2001/83/EC.
2. Pharmacology:	
1) Primary pharmacodynamics	Betahistine is a partial H ₁ receptor agonist and a pre-synaptic H ₃ receptor antagonist. Studies in different animal species suggest that betahistine might up- or down-regulate enzymes involved in the synthesis and metabolism of histamine. Other studies (ex vivo and in vivo) suggest that betahistine and its metabolites can increase the blood flow to the cochlear channel and vestibular system, which might be related with the therapeutic function of the drug. These results, however, are high variable depending on the experiment design and animal species used in the study.
2) Secondary pharmacodynamics	No preclinical information is available.
3) Safety pharmacology	No preclinical information is available.
4) Pharmacodynamic interactions	Betahistine should be taken with caution if other drugs that act on histamin receptors are being used at the same time.

3. Pharmacokinetics:	
1) Analytical methods and reports on their validation	NA
2) Absorption	In rats, betahistine is rapidly absorbed after oral administration and converted to its metabolite 2-pyridylacetic acid (2-PAA).
3) Distribution	No information on preclinical distribution is available.
4) Metabolism	The main metabolite identified in preclinical studies is 2-PAA.
5) Elimination	Betahistin is eliminated in the form of its metabolites.
6) Pharmacokinetic interactions (preclinical)	No preclinical information is available.
7) Other pharmacokinetic studies	No preclinical information is available.
4. Toxicology:	
1) Single dose toxicity	No preclinical information is available.
2) Repeated doses toxicity	No preclinical information is available.
3) Genotoxicity in vitro	No preclinical information is available.
4) Genotoxicity in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	No preclinical information is available.
4. Cancerogenicity:	
1) Long-term studies	No preclinical information is available.
2) Short-term studies or medium-term studies	No preclinical information is available.
3) Additional studies	No preclinical information is available.
5. Reproductive and developmental toxicity:	
1) Effect on fertility and early embryonal development	No effects on fertility were observed in male and female rats. No evidence of teratogenicity was observed in rats treated with doses up to 1000 mg/kg, or in rabbits treated with doses up to 25 mg/kg.
2) Embryotoxicity	No preclinical information is available.

3) Prenatal and postnatal toxicity	No effects on pre- and post-natal development were observed in rats treated with doses up to 100 mg/kg. Animals treated with the dose of 1000 mg/kg had less viable offspring, and offspring presenting lighter height and weight. The relevance of this finding to humans is unknown.
4) Studies where the product is administered to offspring (immature animals) and/or remote effect is estimated	No preclinical information is available.
6. Local Tolerability	No preclinical information is available.
7. Additional toxicity studies:	
1) Antigenicity (formation of antibodies)	No preclinical information is available.
2) Immunotoxicity	No preclinical information is available.
3) Study of mechanisms of action	No preclinical information is available.
4) Drug dependence	No preclinical information is available.
5) Metabolite toxicity	No preclinical information is available.
6) Impurity toxicity	All new impurities were evaluated and qualified in accordance with ICH recommendations. No impurity-related risks were identified.
7) Other	No preclinical information is available.
8. Conclusions regarding preclinical study	<p>Preclinical studies show that betahistine acts on the histaminergic system, having functions that could contribute for vertigo treatment when applied in clinics. Although information on preclinical development is not completely available, the drug has been used for treatment of Menière's disease for decades and its risk-benefit assessment is established in the clinical medical literature.</p> <p>The product we are applying for marketing authorization is a generic drug. Therefore, it has the same active ingredient of the reference listed product. Consequently, no new preclinical studies were conducted once equivalence to the reference drug is expected in terms of pharmacodynamics, pharmacokinetics and toxicology.</p>

Applicant (Registration Certificate holder)


 (signature)
 Algimantas Kupstys
 (surname, name, father's name)

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):	Елібрія XR, таблетки пролонгованої дії, по 32 мг та 48 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Ця заявка подається на гібридний лікарський засіб.
2) проведені дослідження	Ні Продукт є гібридним лікарським засобом, як визначено у Статті 10 (3) Директиви 2001/83/ЄС.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Бетагістин є частковим агоністом H ₁ -рецепторів та пресинаптичним антагоністом H ₃ -рецепторів. Дослідження на різних видах тварин свідчать про те, що бетагістин може підвищувати або знижувати активність ферментів, що беруть участь у синтезі та метаболізмі гістаміну. Згідно з іншими дослідженнями (ex vivo та in vivo) припускається, що бетагістин та його метаболіти можуть посилювати кровопостачання кохлеарного каналу та вестибулярного апарату, що може бути пов'язано з терапевтичною функцією препарату. Ці результати, однак, дуже варіабельні і залежать від дизайну експерименту та видів тварин, які використовувалися в дослідженні.
2) вторинна фармакодинаміка	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.
3) фармакологія безпеки	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.

Положенська Грися Л

4) фармакодинамічні взаємодії	Бетагістин слід приймати з обережністю, якщо одночасно застосовуються інші препарати, які діють на гістамінові рецептори.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	НЗ
2) всмоктування	У щурів бетагістин швидко всмоктується після перорального застосування і перетворюється на метаболіт 2-піридил-оцтову кислоту (2-РАА).
3) розподіл	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.
4) метаболізм	Основним метаболітом, виявленим у доклінічних дослідженнях, є 2-РАА.
5) виведення	Бетагістин виводиться у вигляді метаболітів.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.
2) токсичність у разі повторних введень	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.
3) генотоксичність: in vitro	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.
4) канцерогенність:	
1) довгострокові дослідження	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.

Головасево ² Греша Д

2) короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.
3) додаткові дослідження	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
1) вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	У самців і самок щурів не спостерігалось впливу на фертильність. У щурів, які отримували дози до 1000 мг/кг, та у кролів, які отримували дози до 25 мг/кг, ознак тератогенності не виявлено.
2) ембріотоксичність	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.
3) пренатальна і постнатальна токсичність	У щурів, які отримували дозу до 100 мг/кг, не спостерігалось жодного впливу на пре- та постнатальний розвиток. Тварини, які отримували дозу 1000 мг/кг, мали менш життєздатне потомство, а також потомство з меншим зростом і меншою вагою. Релевантність цього висновку для людини залишається невідомою.
4) дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.
6) місцева переносимість	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.
7) додаткові дослідження токсичності:	
1) антигенність (утворення антитіл)	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.
2) імунотоксичність	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.
3) дослідження механізмів дії	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.

4) лікарська залежність	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.
5) токсичність метаболітів	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.
6) токсичність домішок	Всі нові домішки були оцінені та кваліфіковані відповідно до рекомендацій Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації фармацевтичних продуктів для використання людиною (ICH). Ризиків, пов'язаних з домішками, виявлено не було.
7) інше	Жодної інформації щодо доклінічних досліджень немає.
8) Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Доклінічні дослідження показують, що бетагістин діє на гістамінергічну систему, виконуючи функції, які можуть сприяти лікуванню запаморочення при застосуванні в клінічних цілях. Хоча інформація про доклінічні дослідження не є повністю доступною, препарат використовується для лікування хвороби Мен'єра протягом десятиліть, а його оцінка співвідношення ризик/користь визначена в клінічній медичній літературі.</p> <p>Препарат, на який ми подаємо заявку на реєстрацію, є генеричним лікарським засобом. Отже, він має ту саму діючу речовину, що й референтний препарат.</p> <p>Отже, жодних нових доклінічних досліджень не проводилося, оскільки очікується еквівалентність з референтним препаратом з точки зору фармакодинаміки, фармакокінетики та токсикології.</p>

Заявник (Власник
Реєстраційного
Посвідчення)

(підпис)
Алгімантас Купстис
(ПІБ)



Головасенко Ірина І