

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Аверо (<i>бетагістину дигідрохлорид</i>), таблетки по 8 мг, 16 мг, 24 мг
2. Заявник	Фармацевтичний завод "ПОЛЬФАРМА" С.А.
3. Виробник	Аверо, таблетки по 8 мг, 16 мг - Catalent Німеччина Schorndorf GmbH, Німеччина (<i>виробництво in bulk</i>) Аверо, таблетки по 24 мг – Rottendorf Pharma GmbH Німеччина (<i>виробництво in bulk</i>) Фармацевтичний завод "ПОЛЬФАРМА" С.А. <u>(Первинне пакування, вторинне пакування, контроль серії та відповідальний за випуск серії)</u>
4. Проведені випробування:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний однокомпонентний ЛЗ
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване збалансоване відкрите перехресне дослідження однієї дози, двох режимів у двох періодах з двома послідовностями для оцінки біоеквівалентності досліджуваного складу бетагістину дигідрохлориду, таблетки по 24 мг (від Disphar International BV, Нідерланди, виробництва Catalent, Німеччина), та еталонного препарату Бетасерк®, таблетки (що містять 24 мг бетагістину дигідрохлориду від Abbott Healthcare Products, Франція), у 20 здорових дорослих добровольців натще. № дослідження: 1311017
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I, біоеквівалентність
7. Період проведення клінічного випробування	09.06.2014 (початок I періоду) – 28.06.2014 (завершення аналізу проб)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	20 зареєстровано/19 завершили
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняння біодоступності досліджуваного та еталонного препарату за C _{max} та AUC _t ; Вторинна ціль: оцінка безпеки та вторинних фармакокінетичних параметрів (AUC _{inf} , t _{max} , Kel, період напіввиведення, AUC _{res})

11. Дизайн клінічного випробування	Стандартний дизайн дослідження біоеквівалентності: одноцентрове перехресне дослідження у двох періодах з двома послідовностями на здорових добровольцях
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі добровольці у віковому діапазоні від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 28 кг/м ² (включно), визнані здоровими на основі попереднього фізичного обстеження та клінічних лабораторних тестів, які добровільно надали письмову інформовану згоду, були зареєстровані до цього дослідження
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Бетагістину дигідрохлорид, таблетки по 24 мг (Досліджуваний препарат), для перорального застосування (одна доза)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Бетасерк®, таблетки по 24 мг (Еталонний препарат), для перорального застосування (одна доза)
15. Супутня терапія	Запланована супутня терапія не передбачалась Протоколом
16. Критерії оцінки ефективності	Первинний: описова статистика та оцінка біоеквівалентності на основі C _{max} та AUC _t (як точкова оцінка, так і 90% довірчий інтервал для середньої біоеквівалентності, що має відповідати межах приймання 80-125%) 2-піридил оцтової кислоти; Вторинний/допоміжний: описова статистика для AUC _{inf} , t _{max} , K _{el} , періоду напіввиведення, AUC _{res} 2-піридил оцтової кислоти
17. Критерії оцінки безпеки	Вторинний/допоміжний: перелік та описова статистика повідомлених небажаних явищ.
18. Статистичні методи	Метод визначення середньої біоеквівалентності за допомогою лінійної регресійної моделі (процедура SAS GLM) застосовувався для C _{max} , AUC _t , AUC _{inf} з використанням наступної моделі: Ln-трансформований ФК параметр ~ лікування, період, послідовність, суб'єкт всередині послідовності. Два односторонні 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх значень між досліджуваним та еталонним препаратом були розраховані для Ln-трансформованих даних фармакокінетичних параметрів C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-∞} . F-критерій був проведений для визначення статистичної значущості ефектів, залучених у модель (5% рівень значущості). Критерій суми рангів Уїлкоксона для оцінки T _{max} .

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всі суб'єкти були чоловіками індійського/азіатського походження. Віковий діапазон: 18-41 рік (середнє значення: 27,95 років); Зріст: Середній 166,70 см (153-174 см) Вага: Середня: 64,35 кг (56,00 - 80,00 кг) ІМТ: Середній: 23,19 (19,61, 27,36)
20. Результати ефективності	Біоеквівалентність продемонстрована на основі співвідношення середнього значення ln-трансформованих даних (відношення T/R) для lnC _{max} , lnAUC _{0-t} та lnAUC _{0-∞} , що становили 106,04, 102,19 та 102,24 відповідно для 2-піридил оцтової кислоти (метаболіту бетагістину). Дисперсійний аналіз (ANOVA) lnAUC _{0-t} та lnAUC _{0-∞} , отриманих для досліджуваного та еталонного препарату, виявив відсутність ефекту періоду та послідовності, тоді як для lnC _{max} був виявлений ефект послідовності.
21. Результати безпеки	Було зареєстровано 4 небажані явища у 4 суб'єктів. З цих 4 три було зареєстровано у групі досліджуваного препарату та один - у групі еталонного препарату. 1 НЯ виникло у I періоді та 3 - у II періоді дослідження. З цих 4 три небажані явища були зареєстровані під час оцінки безпеки після завершення дослідження. Усі 4 НЯ були легкими за ступенем тяжкості, і лише 1, ймовірно, було пов'язане з досліджуваним препаратом, а 3 інші не були з ним пов'язані. Всі суб'єкти з НЯ одужали. Серйозні небажані явища під час дослідження не виникали. Таким чином, можна зробити висновок, що обидва препарати є безпечними і добре переносяться.
22. Висновок (заключення)	Грунтуючись, на результатах аналізу фармакокінетичних параметрів C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-∞} , отриманих в клінічному випробуванні можна зробити висновок, що ЛЗ АВЕРО, таблетки по 24 мг є біоеквівалентним до референтного Бетасерк®, таблетки по 24 мг, виробництва Abbott Healthcare Products, Франція

Обґрунтування застосування процедури біоєквівалентності:

Сили дії бетагістину гідрохлориду, таблетки, поданого на реєстрацію в Україні, відповідають вимогам для застосування процедури біоєквівалентності Керівництва ЕМА з дослідження біоеквівалентності (№ документа: CPMP/EWP/QWP/1401/98 вер. 1/ зм. **; 2010) та рівнозначних українських нормативних актів з огляду на:

1. Повністю пропорційний склад продукту, як показано в модулях 2.7.1. та 3.2.P.1;

2. Подібність профілів розчинення, як показано в модулі 3.2.P.2.2 та відповідному резюме, поданому в модулі 2.7.1.
3. Лінійну фармакокінетику, як показано в модулі 2.5.

Тому Заявник заявляє, що біоеквівалентність, продемонстрована для сили дії 24 мг, може застосовуватися для нижчих сил дії продукту.

Заявник (Власник
реєстраційного
посвідчення)

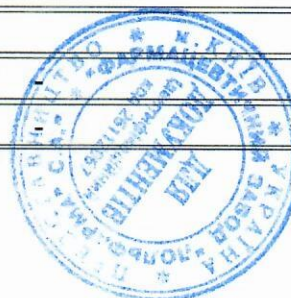


(підпис)

С. Сосна / Червоноскі
реєстраційного
ТОВ «Колесарма» *Вулиця*
107

Non-Clinical Trial Reports

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available):	Avero (Betahistine dihydrochloride) tablets 8mg, 16mg, 24 mg
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	generic
2) Trials conducted	<input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> no
Polvertic is generic version of original product: Betaserc® so no non-clinical studies have been conducted for this product. Non-clinical overview (module 2.4) has been prepared on the basis of published scientific literature.	
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	
2) secondary pharmacodynamics	
3) safety pharmacology	
4) pharmacodynamic interactions	
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical procedures and reports on their validation	
2) absorption	
3) distribution	
4) metabolism	
5) excretion	
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	
7) other pharmacokinetic studies	
4. Toxicology:	
1) Single dose toxicity	
2) Repeated dose toxicity	
3) Genotoxicity:	
in vitro	
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	
4) Carcinogenicity:	
long-term studies	
short-term studies or mid-term studies	



additional studies	-
5) Reproductive and developmental toxicity:	
effects on fertility and early embryonic development	
embryotoxicity	
prenatal and postnatal toxicity	
studies in which medication is administered to the offspring (immature animals) and/or long-term effects are assessed	
6) local tolerance	
7) additional toxicity studies:	
antigenicity (antibody response)	
immunotoxicity	
study of the mechanisms of action	
drug dependence	
toxicity of metabolites	
toxicity of impurities	
other	
5. Conclusions on non-clinical study	

Agnieszka Rutkowska

Applicant (Marketing
Authorization Holder)

_____ (signature)
Agnieszka Rutkowska (full name)



ЗВІТ

про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	Аверо (бетагістину дигідрохлорид), таблетки по 8 мг, 16 мг, 24 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	Ні. АВЕРО - є загальною версією оригінального продукту: Betaserc®, тому жодних клінічних досліджень щодо цього продукту не проводилось. Неклінічний огляд (модуль 2.4) підготовлений на основі опублікованої наукової літератури.
2. Фармакологія:	-
1) первинна фармакодинаміка	-
2) вторинна фармакодинаміка	-
3) фармакологія безпеки	-
4) фармакодинамічні взаємодії	-
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-
2) всмоктування	-
3) розподіл	-
4) метаболізм	-
5) виведення	-
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-
7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	-
2) токсичність у разі повторних введень	-

3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	-
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) канцерогенність:	-
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	-
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-
6) місцева переносимість	-
7) додаткові дослідження токсичності:	-
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	

Представник власника /
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ З
РЕГУЛЯТОРИХ ПИТАНЬ
ЧУРУТА І.М.



(підпис)

Керівник регуляторного відділу

Представництва Польфарма С.А. в
Україні Чурута І.М.