

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 №1
on clinical trial**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	Quetixol XR 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg and 400 mg
2. Applicant	UAB "Farmlyga", Republic of Lithuania
3. Manufacturer	Merckle GmbH Graf-Arco-Str. 3, Ulm, Baden-Wuerttemberg, 89079
4. Conducted studies: yes	
1) type of medicinal product, for which registration has been	This application is for generic. Tablets

КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. *[Signature]*

conducted or planned	
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	2010-2314 A Multiple-Dose, Partial Replicate, Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Quetiapine 400 mg Prolonged Release Tablets under Fasting Conditions in Patients with Primary Psychotic and/or Bipolar Disorder
6. Clinical trial phase	2010-2314: Phase I
7. Period of clinical trial conduction	2010-2314: 12.05.2010 – 20.07.2010
8. Countries where clinical trial has been conducted	2010-2314: Canada
9. Number of enrolled population	2010-2314: 46 healthy subjects
10. Aim and secondary goals of clinical trial	2010-2314: The objective of this study was to evaluate the comparative bioavailability between: • Quetiapine 400 mg PR Tablets (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) and • Seroquel® XR 400 mg Tablets (AstraZeneca BV, Netherlands) after multiple doses in patients under fasting conditions.
11. Design of clinical trial	2010-2314: open-label, multiple-dose, randomized, three-period, three-sequence, two-treatment, partial replicate crossover study
12. Main criteria for enrollment	2010-2314: The study population included, male and female patients 18 years of age or older, with a BMI from 18.5 to 35.0 kg/m ² , who were judged to be healthy based on a medical history, ECG, laboratory evaluation, physical examination. Eligible individuals were patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, schizophreniform disorder, or bipolar disorder.
13. Investigated	2010-2314: Quetiapine 400 mg PR Tablets; Lot No.: 1890110;

КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. 


medicinal product, method of administration, strength	(Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) Multiple-dose treatment (once daily for 13 days)
14. Reference product, dose, method of administration, strength	2010-2314: Seroquel® XR 400 mg Tablets Lot No.: FB320; (AstraZeneca BV, Netherlands) Multiple-dose treatment (once daily for 13 days)
15. Concurrent therapy	2010-2314: n.a.
16. Criteria for efficiency assessment	2010-2314: Based on the log-transformed parameters, the following criteria were used to evaluate the bioequivalence between the test and reference products: AUCtau <ul style="list-style-type: none"> • The 90% confidence interval of the relative mean AUCtau of the test to reference products should be between 80.00–125.00% and Cmax • Since the within-subject variability for Cmax (23.21%) of the reference product is < 30%, the 90% confidence interval of the relative mean Cmax of the test to reference products should be between 80.00–125.00%.
17. Criteria for safety assessment	2010-2314: Safety was assessed based on vital signs measurements, psychiatric assessments, daily physical examinations, ECGs and on the severity and causality of adverse events experienced by patients who underwent drug administration.
18. Statistical methods	2010-2314: Descriptive statistics were estimated for the pharmacokinetic parameters in each treatment. Analysis of variance (ANOVA) was applied to log-transformed AUCtau, Cmax, Ctough and to untransformed Fluctuation parameters. The significance of the sequence, period, treatment, and subjectwithin- sequence effects were tested. The least-squares means, the differences between the treatments least-squares means, and the corresponding standard errors of these differences were estimated for log-transformed AUCtau, Cmax and Ctough parameters. Based on these statistics, the ratios of the geometric means for treatments and the corresponding 90% confidence intervals were calculated.
19. Demographic indicators of the investigated population	2010-2314: The mean, standard deviation and range of the demographic data for the 41 patients who were included in the dataset, were as follows, mean ± SD (range): <ul style="list-style-type: none"> • Age: 41 ± 11 yrs (20 – 64 yrs) • Height: 172.0 ± 9.8 cm (152.0 – 190.0 cm) • Weight: 80.6 ± 15.3 kg (51.5 – 111.2 kg) • BMI: 27.1 ± 4.0 (18.7 – 33.1)

КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. 


(gender, age, race, etc.)	Of the 41 patients who were included in the data analysis, 23 were White, 6 were Black, 6 were Hispanic/Latino and 6 were Asian. Twenty-seven (27) were male and 14 were female.																																																																																																						
20. Results of efficiency	<p>2010-2314:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th rowspan="2">TRT</th> <th colspan="2">Means</th> <th rowspan="2">Contrast</th> <th rowspan="2">Ratio</th> <th colspan="2">90% CI</th> <th rowspan="2">Intra-Sub CV(%) A-B</th> <th rowspan="2">Intra-Sub CV(%) B2-B1</th> <th rowspan="2">Wi E Ra</th> </tr> <tr> <th>Arithmetic</th> <th>(CV%) Geometric</th> <th>Lower</th> <th>Upper</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="11"><i>Based on Measured Data</i></td> </tr> <tr> <td rowspan="3"><i>AUC_{0-∞}</i> (ng·h/mL)</td> <td>A</td> <td>5110.26</td> <td>48</td> <td>4603.58</td> <td rowspan="3">A vs. B</td> <td rowspan="3">98.90</td> <td rowspan="3">94.44 - 103.57</td> <td rowspan="3">15</td> <td rowspan="3">15</td> <td rowspan="3">N</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>5189.82</td> <td>45</td> <td>4654.68</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>5173.65</td> <td>50</td> <td>4654.68</td> </tr> <tr> <td rowspan="3"><i>C_{max}</i> (ng/mL)</td> <td>A</td> <td>486.98</td> <td>48</td> <td>440.08</td> <td rowspan="3">A vs. B</td> <td rowspan="3">98.60</td> <td rowspan="3">91.54 - 106.21</td> <td rowspan="3">24</td> <td rowspan="3">23</td> <td rowspan="3">N</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>510.29</td> <td>43</td> <td>446.31</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>479.98</td> <td>46</td> <td>446.31</td> </tr> <tr> <td rowspan="3"><i>C_{trough}</i> (ng/mL)</td> <td>A</td> <td>73.58</td> <td>76</td> <td>57.69</td> <td rowspan="3">A vs. B</td> <td rowspan="3">89.90</td> <td rowspan="3">80.59 - 100.28</td> <td rowspan="3">35</td> <td rowspan="3">36</td> <td rowspan="3">76 130</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>74.98</td> <td>60</td> <td>64.17</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>81.41</td> <td>74</td> <td>64.17</td> </tr> <tr> <td rowspan="3"><i>Fluctuation</i> (%)</td> <td>A</td> <td>202.15</td> <td>29</td> <td></td> <td colspan="6" rowspan="3">B1 and B2 represent the first and second administration of treatment B, respectively.</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>207.64</td> <td>30</td> <td></td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>192.58</td> <td>26</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	TRT	Means		Contrast	Ratio	90% CI		Intra-Sub CV(%) A-B	Intra-Sub CV(%) B2-B1	Wi E Ra	Arithmetic	(CV%) Geometric	Lower	Upper	<i>Based on Measured Data</i>											<i>AUC_{0-∞}</i> (ng·h/mL)	A	5110.26	48	4603.58	A vs. B	98.90	94.44 - 103.57	15	15	N	B1	5189.82	45	4654.68	B2	5173.65	50	4654.68	<i>C_{max}</i> (ng/mL)	A	486.98	48	440.08	A vs. B	98.60	91.54 - 106.21	24	23	N	B1	510.29	43	446.31	B2	479.98	46	446.31	<i>C_{trough}</i> (ng/mL)	A	73.58	76	57.69	A vs. B	89.90	80.59 - 100.28	35	36	76 130	B1	74.98	60	64.17	B2	81.41	74	64.17	<i>Fluctuation</i> (%)	A	202.15	29		B1 and B2 represent the first and second administration of treatment B, respectively.						B1	207.64	30		B2	192.58	26	
Parameter	TRT			Means				Contrast	Ratio				90% CI		Intra-Sub CV(%) A-B	Intra-Sub CV(%) B2-B1	Wi E Ra																																																																																						
		Arithmetic	(CV%) Geometric	Lower	Upper																																																																																																		
<i>Based on Measured Data</i>																																																																																																							
<i>AUC_{0-∞}</i> (ng·h/mL)	A	5110.26	48	4603.58	A vs. B	98.90	94.44 - 103.57	15	15	N																																																																																													
	B1	5189.82	45	4654.68																																																																																																			
	B2	5173.65	50	4654.68																																																																																																			
<i>C_{max}</i> (ng/mL)	A	486.98	48	440.08	A vs. B	98.60	91.54 - 106.21	24	23	N																																																																																													
	B1	510.29	43	446.31																																																																																																			
	B2	479.98	46	446.31																																																																																																			
<i>C_{trough}</i> (ng/mL)	A	73.58	76	57.69	A vs. B	89.90	80.59 - 100.28	35	36	76 130																																																																																													
	B1	74.98	60	64.17																																																																																																			
	B2	81.41	74	64.17																																																																																																			
<i>Fluctuation</i> (%)	A	202.15	29		B1 and B2 represent the first and second administration of treatment B, respectively.																																																																																																		
	B1	207.64	30																																																																																																				
	B2	192.58	26																																																																																																				
21. Results of safety	<p>2010-2314:</p> <p>No serious AEs were reported during the conduct of this study. None of the AEs had a significant impact on the safety of the patients or on the integrity of the study results.</p>																																																																																																						
22. Conclusion (assessment)	<p>2010-2314:</p> <p>The 90% confidence intervals of the relative mean plasma quetiapine AUC_{0-∞} and C_{max} of the test to reference products are within the 80.00-125.00% range. Therefore, the test product (Quetiapine 400 mg PR Tablets from Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) exhibited equivalent rate and extent of absorption to the reference product (Seroquel® XR 400 mg Tablets from AstraZeneca BV, Netherlands) in healthy patients after multiple, oral doses, under fasting conditions.</p>																																																																																																						

Applicant
(Registration
Certificate holder)



 (signature)
 director *Aljmantas Kupstys*

 (surname, name, father's name)



КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. *Анишко*

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)	Кветиксол XR 50 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг і 400 мг
2. Заявник	ЗАТ «Фармліга» (UAB "Farmlyga"), Литовська Республіка
3. Виробник	«Меркле ГмбХ» (Merckle GmbH) Граф-Арко-Штрассе 3, Ульм, Баден-Вюртемберг, 89079 (Graf-Arco-Str. 3, Ulm, Baden-Wuerttemberg, 89079)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Ця заявка стосується генеричного лікарського засобу. Таблетки
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	2010-2314 Частково реплікативне, порівняльне дослідження біодоступності багаторазових доз двох складів препарату Кветіапін таблетки пролонгованого вивільнення по 400 мг, в умовах прийому натщесерце у пацієнтів з первинним психічним та/або біполярним розладом.
6. Фаза клінічного випробування	2010-2314: Фаза I
7. Період проведення клінічного	2010-2314: з 12.05.2010 р. по 20.07.2010 р.

Александр Т.Т. Федор

випробування	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	2010-2314: Канада
9. Кількість досліджуваних	2010-2314: 46 здорових суб'єктів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	2010-2314: Метою цього дослідження було оцінити порівняльну біодоступність між: - Кветіапін таблетки пролонгованого вивільнення по 400 мг (Тева Фармасьютікал Воркс Прайвет Лімітед Кампані, Угорщина (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) і - Сероквель® XR таблетки по 400 мг (АстраЗенека БВ, Нідерланди (AstraZeneca BV, Netherlands)) після прийому багаторазових доз у пацієнтів натщесерце.
11. Дизайн клінічного випробування	2010-2314: відкрите рандомізоване частково реплікативне перехресне дослідження багаторазових доз з трьома періодами, трьома послідовностями, двома схемами лікування.
12. Основні критерії включення	2010-2314: Популяція дослідження включала пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком 18 років та старше, з ІМТ від 18,5 до 35,0 кг/м ² , які були визнані здоровими на основі анамнезу, ЕКГ, лабораторного обстеження та фізичного обстеження. Суб'єктами, які мали право на участь, були пацієнти з шизофренією, шизоафективним розладом, шизофреніформним розладом або біполярним розладом.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	2010-2314: Кветіапін таблетки пролонгованого вивільнення по 400 мг; Серія №: 1890110; (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) Лікування з застосуванням багаторазових доз (один раз на день протягом 13 днів)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	2010-2314: Сероквель XR® таблетки по 400 мг Серія №: FB320; (AstraZeneca BV, Netherlands) Лікування з застосуванням багаторазових доз (один раз на день протягом 13 днів)

Ассамблея

15. Супутня терапія	2010-2314: дані відсутні
16. Критерії оцінки ефективності	<p>2010-2314:</p> <p>На основі логарифмічно-перетворених параметрів використовувалися такі критерії для оцінки біоеквівалентності між тестовим препаратом та препаратом порівняння:</p> <p>AUC_{tau}</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90%-вий довірчий інтервал відносного середнього значення AUC_{tau} тестового препарату відносно препарату порівняння повинен бути в межах 80,00%-125,00% і C_{max} • Оскільки інтраіндивідуальна варіабельність для C_{max} (23,21%) препарату порівняння <30%, 90%-вий довірчий інтервал відносного середнього значення C_{max} тестового препарату відносно препарату порівняння повинен бути в межах 80,00%-125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>2010-2314:</p> <p>Безпеку оцінювали на основі вимірювання основних показників життєдіяльності, психіатричної оцінки, щоденного фізичного огляду, ЕКГ, а також тяжкості і причинно-наслідкового зв'язку побічних реакцій, що виникали у суб'єктів, які приймали препарат.</p>
18. Статистичні методи	<p>2010-2314:</p> <p>Були розраховані описові статистичні показники для фармакокінетичних параметрів для кожного типу лікування. Дисперсійний аналіз (ANOVA) виконувався на основі логарифмічно-перетворених значень AUC_{tau}, C_{max}, C_{trough} і неперетворених флукуаційних параметрів. Перевірялась значущість послідовності, періоду, типу лікування і суб'єкти, згруповані за фактором послідовності.</p> <p>Середні, розраховані методом найменших квадратів, різниці між середніми типів лікування, розрахованими методом найменших квадратів, і відповідні стандартні помилки цих різниць оцінювалися для логарифмічно-перетворених параметрів AUC_{tau}, C_{max} і C_{trough}.</p> <p>На основі цих статистичних показників були розраховані співвідношення геометричних середніх для типів лікування і відповідні 90%-ві довірчі інтервали.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>2010-2314:</p> <p>Середнє значення, стандартне відхилення і діапазон демографічних даних для 41 пацієнта, які були включені в набір даних, були такими, середнє ± SD (діапазон):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вік: 41 ± 11 років (20 – 64 років) • Зріст: 172,0 ± 9,8 см (152,0 – 190,0 см) • Вага: 80,6 ± 15,3 кг (51,5 – 111,2 кг) • ІМТ: 27,1 ± 4,0 (18,7 – 33,1) <p>З 41 пацієнта, які були включені в аналіз даних, 23 були білими, 6 – чорними, 6 – латиноамериканцями і 6 – азіатами. Двадцять сім (27)</p>

Handwritten signature and notes in blue ink.

	пацієнтів були чоловіками, а 14 – жінками.												
20. Результати ефективності	2010-2314:												
	Параметр	TRT	Середнє			Контраст	Спів-відношення	90% ДІ		Інтра-інд. КВ(%) A-B	Інтра-інд. КВ(%) B2-B1	Ширший діапазон БЕ	
			Ариф.	(КВ%)	Геометр.			Ниж	Вер				
	На основі вимірних даних												
	AUC _{tau} (нг*г/мл)	A		5110,26	48	46,03,58							
		B1		5189,82	45		A проти B	98,90	94,44	103,57	15	15	Дані відс.
		B2		5173,65	50	4654,68							
	C _{max} (нг/мл)	A		486,98	48	440,08							
		B1		510,29	43		A проти B	98,60	91,54	106,21	24	23	Дані відс.
		B2		479,98	46	446,31							
C _{trough} (нг/мл)	A		73,58	76	57,69								
	B1		74,98	60		A проти B	89,90	80,59	100,28	35	36	76,53-130,66	
	B2		81,41	74	64,17								
Флуктуація (%)	A		202,15	29									
	B1		207,64	30		B1 і B2 представляють перше і друге застосування лікування B, відповідно							
	B2		192,58	26									
21. Результати безпеки	2010-2314:												
	Протягом проведення цього дослідження не було відмічено серйозних ПР. Жодна з ПР не мала значного впливу на безпеку суб'єктів або на цілісність результатів дослідження.												
22. Висновок (заключення)	2010-2314:												
	90%-вий довірчий інтервал відносних середніх AUC _{tau} і C _{max} кветіапіну в плазмі при застосуванні тестового препарату відносно препарату порівняння знаходився в діапазоні 80,00-125,00%. Таким чином, тестовий препарат (Кветіапін таблетки пролонгованого вивільнення по 400 мг від компанії TEVA Pharmaceuticals Works Private Limited Company, Hungary) показав швидкість і ступінь абсорбції, еквівалентну препарату порівняння (Сероквель XR® таблетки по 400 мг від компанії AstraZeneca BV, Netherlands) у пацієнтів після прийому багаторазових пероральних доз після прийому натщесерце.												

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/
(підпис)

Директор /Алгімантас Купстис/
(П. І. Б.)

/печатка/ ЗАТ «Фармліга», Республіка Литва

Алгімантас Купстис

Директор здійснено
перекладом Бенедикта Анж...

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 № 3 on
 clinical trial**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	Quetixol XR 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg and 400 mg
2. Applicant	UAB "Farmlyga", Republic of Lithuania
3. Manufacturer	Merckle GmbH Graf-Arco-Str. 3, Ulm, BadenWuerttemberg, 89079
4. Conducted studies:	yes
1) type of	

КОПІЯ ВІРНА
 АНИШКО І.Г. *[Signature]*

medicinal product, for which registration has been	This application is for generic. Tablets
conducted or planned	
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	QEN-P1-522: CLINICAL STUDY REPORT No QEN-P1-522 (<i>SPONSOR PROJECT N° 302601-1QUE11</i>): PIVOTAL, SINGLE DOSE, RANDOMIZED, LABORATORY-BLINDED, 2-WAY CROSSOVER COMPARATIVE BIOAVAILABILITY STUDY OF QUETIAPINE 150 mg PROLONGEDRELEASE TABLETS IN HEALTHY MALE AND FEMALE VOLUNTEERS
6. Clinical trial phase	QEN-P1-522: Phase I
7. Period of clinical trial conduction	QEN-P1-522: 06.07.2011 – 30.07.2011
8. Countries where clinical trial has been conducted	QEN-P1-522: Canada
9. Number of enrolled population	QEN-P1-522: 50 healthy subjects
10. Aim and secondary goals of clinical trial	QEN-P1-522: To evaluate and compare the relative bioavailability and therefore the bioequivalence of two different formulations of quetiapine prolonged-release tablets after a single oral dose administration under fasting conditions.

КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. 

11. Design of clinical trial	QEN-P1-522: Single center, randomized, single dose, laboratory-blinded, 2-period, 2sequence, crossover study.
12. Main criteria for enrollment	QEN-P1-522: Male and female volunteers, non- or ex-smokers, of at least 18 years of age but not older than 45 years with a body mass index (BMI) greater than or equal to 20.00 and below 30.00 kg/m ² were included in the study. Subjects were in good health as determined by a medical history, physical examination (including vital signs), electrocardiogram (12-lead ECG), neurological examination and the usual clinical laboratory tests (hematology, biochemistry, urinalysis) including negative HIV, Hepatitis B and Hepatitis C tests as well as negative screening of
	ethanol, cotinine and drugs of abuse in urine and negative pregnancy test (for female subjects).
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	QEN-P1-522: Name: Quetiapine Dosage form/Route of administration: Prolonged-Release Tablets / Oral Regimen: Single dose of 1 x 150 mg Batch no.: 2380111
14. Reference product, dose, method of administration, strength	QEN-P1-522: Name: Seroquel XR® Dosage form/Route of administration: Extended-Release Tablets / Oral Regimen: Single dose of 1 x 150 mg Batch no.: HB527
15. Concurrent therapy	QEN-P1-522: n.a.
16. Criteria for efficiency assessment	QEN-P1-522: Main absorption and disposition parameters using a non-compartmental approach with a log-linear terminal phase assumption. Trapezoidal rule to estimate area under the curve, terminal phase estimation based on maximizing the coefficient of determination. The pharmacokinetic parameters of this trial were C _{max} , T _{max} , AUC _t , AUC _∞ , AUC _{t/∞} , Kel and T _{1/2el} .

КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. 

17. Criteria for safety assessment	<p>QEN-P1-522: Safety was evaluated through assessment of adverse events (AEs), standard laboratory evaluations, physical examination (including vital signs) and neurological function tests.</p>														
18. Statistical methods	<p>QEN-P1-522: Statistical analysis based on a parametric ANOVA model of the pharmacokinetic parameters; two-sided 90% confidence interval of the ratio of geometric means for the C_{max}, AUC_T and AUC_∞ based on ln-transformed data; T_{max} based on a non-parametric approach. Level of significance assessed at the two-sided 5% level.</p> <p>ANOVA model: -fixed factors: study group, treatment received, period at which it is given (nested within study group), sequence in which each treatment is received, subject effect (nested within study group-by-sequence interaction), study group-</p>														
	<p>by-sequence interaction and study group-by-treatment interaction (whenever statistically significant at the two-sided 5% level).</p> <p>Statistical inference of quetiapine based on a bioequivalence approach using the following standards: - The ratio of geometric LSmeans with corresponding 90% confidence interval calculated from the exponential of the difference between the Test and Reference product for the ln-transformed parameters C_{max} and AUC_T were all to be within the 80.00 to 125.00% bioequivalence range.</p>														
19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)	<p>QEN-P1-522:</p> <table border="1" data-bbox="443 1361 1107 1928"> <tr> <td data-bbox="443 1361 660 1518">Age (years)</td> <td data-bbox="660 1361 884 1518">N Mean (SD) Median Min, Max</td> <td data-bbox="884 1361 1107 1518">50 33 (8) 33 19, 45</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 1518 660 1615">Gender [n(%)]</td> <td data-bbox="660 1518 884 1615">Male Female</td> <td data-bbox="884 1518 1107 1615">32 (64.0) 18 (36.0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 1615 660 1778">Race [n(%)]</td> <td data-bbox="660 1615 884 1778">White Black Asian Other</td> <td data-bbox="884 1615 1107 1778">37 (74.0) 10 (20.0) 1 (2.0) 2 (4.0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 1778 660 1928">Weight (kg) [1]</td> <td data-bbox="660 1778 884 1928">N Mean (SD) Median Min, Max</td> <td data-bbox="884 1778 1107 1928">50 71.5 (10.0) 70.6 46.5, 94.3</td> </tr> </table>			Age (years)	N Mean (SD) Median Min, Max	50 33 (8) 33 19, 45	Gender [n(%)]	Male Female	32 (64.0) 18 (36.0)	Race [n(%)]	White Black Asian Other	37 (74.0) 10 (20.0) 1 (2.0) 2 (4.0)	Weight (kg) [1]	N Mean (SD) Median Min, Max	50 71.5 (10.0) 70.6 46.5, 94.3
Age (years)	N Mean (SD) Median Min, Max	50 33 (8) 33 19, 45													
Gender [n(%)]	Male Female	32 (64.0) 18 (36.0)													
Race [n(%)]	White Black Asian Other	37 (74.0) 10 (20.0) 1 (2.0) 2 (4.0)													
Weight (kg) [1]	N Mean (SD) Median Min, Max	50 71.5 (10.0) 70.6 46.5, 94.3													

КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. 

Height (cm)	N	50
	Mean (SD)	170.7 (8.3)
	Median	171.8
	Min, Max	148.0, 186.0
Body Mass Index (kg/m ²)	N	50
	Mean (SD)	24.51 (2.71)
	Median	24.75
	Min, Max	20.09, 29.43

20. Results of efficiency

QEN-P1-522:

PARAMETER	RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)	
		LOWER	UPPER
C _{max}	105.02	96.87	113.86
AUC _T	101.43	95.81	107.39

* units are ng/mL for C_{max} and ng·h/mL for AUC_T

21. Results of safety

QEN-P1-522:

All fifty (50) subjects (100.0%) included in this study experienced a total of one hundred and eighty-three (183) AEs.

Forty-six (46) subjects (95.8%) reported 80 AEs (8 different System Organ Classes (SOCs) and 18 different Preferred Terms (PTs)) after the single dose administration of the Test product and 49 subjects (100.0%) reported 103 AEs (9 different SOC and 26 different PTs) after the single dose administration of the Reference product. The severity of AEs ranged from mild to severe. Two (2) severe AEs (Reference: procedural complication and somnolence) were observed during the study. Of all AEs, 10 events (coordination abnormal (2 occurrences), feeling abnormal (2 occurrences), mood altered, blood sodium increased, blood potassium increased, injury, hot flush and blood pressure systolic decreased) were unexpected and possibly related to the administration of the Test or Reference products, based on the sponsor's assessment.

No serious AEs or deaths were reported during this study.

No AEs required the use of concomitant medications during the study. No subject was withdrawn from the study for safety reasons.

КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. 

<p>22. Conclusion (assessment)</p>	<p>QEN-P1-522: The results presented herein show that the criteria used to assess bioequivalence between the Test and Reference formulations were all fulfilled. The Test to Reference ratio of geometric LSmeans and corresponding 90% confidence interval for the Cmax and AUCT were all within the acceptance range of 80.00 to 125.00%.</p> <p>Therefore, the Test formulation (Quetiapine 150 mg Prolonged-Release Tablets, Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) is judged to be bioequivalent to the Reference formulation (Seroquel XR® 150 mg Extended-Release Tablet, AstraZeneca UK Limited, United Kingdom) under fasting conditions.</p> <p>Overall, the drugs tested were generally safe but poorly tolerated, as expected for this class of medication and dose.</p> <p>Therefore, the test product (Quetiapine 150 mg PR Tablets from Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) exhibited equivalent rate and extent of absorption to the reference product (Seroquel® XR 150 mg Tablets from AstraZeneca BV, Netherlands) in healthy patients after multiple, oral doses, under fasting conditions.</p>
--	--

Applicant
(Registration
Certificate holder)



(signature)

director *Algimantas Kupstys*

(surname, name, father's name)



КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. *Анишко*

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


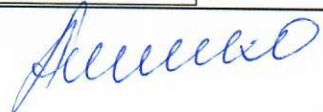
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Кветиксол XR 50 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг і 400 мг
2. Заявник	ЗАТ «Фармліга» (УАВ «Farmlyga»), Литовська Республіка
3. Виробник	«Меркле ГмбХ» (Merckle GmbH) Граф-Арко-Штрассе 3, Ульм, Баден-Вюртемберг, 89079 (Graf-Arco-Str. 3, Ulm, Baden-Wuerttemberg, 89079)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Ця заявка стосується генеричного лікарського засобу. Таблетки
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	QEN-P1-522: ЗВІТ ПРО КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ № QEN-P1-522 (СПОНСОРСЬКИЙ ПРОЕКТ № 302601-1QUE11): ОПОРНЕ РАНДОМІЗОВАНЕ ДВОСТОРОННЄ ПЕРЕХРЕСНЕ ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ ОДНОРАЗОВОЇ ДОЗИ КВЕТИАПІНУ ТАБЛЕТОК ПРОЛОНГОВАНОВОГО ВИВІЛЬНЕННЯ ПО 150 МГ НА ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦЯХ ЧОЛОВІЧОЇ ТА ЖІНОЧОЇ СТАТІ З МАСКУВАННЯМ ДАНИХ ДЛЯ СПІВРОБІТНИКІВ ЛАБОРАТОРІЇ
6. Фаза клінічного випробування	QEN-P1-522: Фаза I

Александр Т. Ткаченко

7. Період проведення клінічного випробування	QEN-P1-522: з 06.07.2011 р. по 30.07.2011 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	QEN-P1-522: Канада
9. Кількість досліджуваних	QEN-P1-522: 50 здорових суб'єктів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	QEN-P1-522: Оцінити та порівняти відносну біодоступність, а, отже, біоеквівалентність двох різних складів препарату кветіапін, таблетки пролонгованого вивільнення, після прийому одноразової дози натщесерце.
11. Дизайн клінічного випробування	QEN-P1-522: Одноцентрове рандомізоване перехресне дослідження одноразової дози з двома періодами, двома послідовностями, з маскуванням даних для співробітників лабораторії
12. Основні критерії включення	QEN-P1-522: В дослідження були включені добровольці чоловічої та жіночої статі, які не палять або палили раніше, віком щонайменше 18 років, але не старше ніж 45 років, з показником індексу маси тіла (ІМТ), що перевищує або дорівнює 20,00 і нижче 30,00 кг/м ² . Суб'єкти мали гарне здоров'я, яке визначали за анамнезом, фізичним оглядом (включаючи життєво-важливі показники), електрокардіограмою (ЕКГ у 12 відведеннях), неврологічним обстеженням та звичайними клінічними лабораторними дослідженнями (гематологія, біохімія, аналіз сечі), включаючи негативні результати на ВІЛ, гепатит В та гепатит С, а також негативний скринінг на етанол, котинін та наркотики в сечі та негативний тест на вагітність (для жінок).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	QEN-P1-522: Назва: Кветіапін Лікарська форма/Спосіб застосування: Таблетки пролонгованого вивільнення / Перорально Режим: Одноразова доза 1 x 150 мг Партія №: 2380111
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	QEN-P1-522: Назва: Сероквель XR® Лікарська форма/Спосіб застосування: Таблетки пролонгованого вивільнення / Перорально Режим: Одноразова доза 1 x 150 мг Партія №: HB527

Димитро С. Свєт

15. Супутня терапія	QEN-P1-522: дані відсутні													
16. Критерії оцінки ефективності	QEN-P1-522: Основні параметри абсорбції та розподілу аналізувалися з використанням некомпартментального методу, виходячи з припущення про лінійність залежності логарифмів параметрів в термінальній фазі від часу. Для розрахунку площі під кривою використовувалося правило трапеції, а кінцева фаза визначалася шляхом максимізації коефіцієнту. Фармакокінетичними параметрами в цьому дослідженні були C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , AUC_{∞} , AUC_{0-t}/∞ , Kel і $T^{1/2}_{el}$.													
17. Критерії оцінки безпеки	QEN-P1-522: Безпеку оцінювали шляхом оцінки побічних реакцій (ПР), стандартних лабораторних оцінок, фізичного огляду (включаючи основні показники життєдіяльності) і тестування неврологічної функції													
18. Статистичні методи	QEN-P1-522: Статистичний аналіз на основі параметричної моделі дисперсійного аналізу (ANOVA) фармакокінетичних параметрів; двосторонній 90%-вий довірчий інтервал співвідношення геометричних середніх для C_{max} , AUC_{0-t} і AUC_{∞} на основі логарифмічно-перетворених даних; T_{max} на основі непараметричного підходу. Рівень значущості оцінювався на двосторонньому 5% рівні значущості. Модель дисперсійного аналізу (ANOVA): - постійні коефіцієнти: досліджувана група, отримане лікування, період за який воно було отримано (згрупований за досліджуваною групою), послідовність отримання кожного типу лікування, ефект індивідуума (згрупованих за фактором послідовності застосування препарату залежно від досліджуваної групи), залежність послідовності застосування препарату від досліджуваної групи і залежність типу лікування від досліджуваної групи (коли залежності є статистично значущими при двосторонньому 5% рівні значущості). Статистичний висновок щодо кветіапіну на основі підходу біоеквівалентності з використанням таких стандартів: - Співвідношення геометричних зважених середніх значень з відповідним 90%-вим довірчим інтервалом, яке було розраховане на основі різниці між тестовим препаратом та препаратом порівняння для логарифмічно перетворених параметрів C_{max} і AUC_{0-t} , всі були в межах від 80,00 до 125,00% діапазону біоеквівалентності.													
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	QEN-P1-522: <table border="1" data-bbox="536 1921 1209 2065"> <tr> <td data-bbox="536 1921 759 1955">Вік (роки)</td> <td data-bbox="759 1921 983 1955">N</td> <td data-bbox="983 1921 1209 1955">50</td> </tr> <tr> <td data-bbox="536 1955 759 1989"></td> <td data-bbox="759 1955 983 1989">Середнє (SD)</td> <td data-bbox="983 1955 1209 1989">33 (8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="536 1989 759 2022"></td> <td data-bbox="759 1989 983 2022">Медіана</td> <td data-bbox="983 1989 1209 2022">33</td> </tr> <tr> <td data-bbox="536 2022 759 2065"></td> <td data-bbox="759 2022 983 2065">Мін, Макс</td> <td data-bbox="983 2022 1209 2065">19, 45</td> </tr> </table>		Вік (роки)	N	50		Середнє (SD)	33 (8)		Медіана	33		Мін, Макс	19, 45
Вік (роки)	N	50												
	Середнє (SD)	33 (8)												
	Медіана	33												
	Мін, Макс	19, 45												

	Стать [n(%)]	Чоловіки Жінки	32 (64,0) 18 (36,0)	
	Раса [n(%)]	Білі Чорні Азіати Інші	37 (74,0) 10 (20,0) 1 (2,0) 2 (4,0)	
	Вага (кг) [1]	N Середнє (SD) Медіана Мін, Макс	50 71,5 (10,0) 70,6 46,5, 94,3	
	Зріст (см)	N Середнє (SD) Медіана Мін, Макс	50 170,7 (8,3) 171,8 148,0, 186,0	
	Індекс маси тіла (кг/м ²)	N Середнє (SD) Медіана Мін, Макс	50 24,51 (2,71) 24,75 20,09, 29,43	
20. Результати ефективності	QEN-P1-522:			
	ПАРАМЕТР	СПІВВІДНОШЕННЯ (%)	90% ДОВІРЧИЙ ІНТЕРВАЛ (%)	
			НИЖНІЙ	ВЕРХНІЙ
	C _{max}	105,02	96,87	113,86
	AUC _T	101,43	95,81	107,39
	* одиницями вимірювання є нг/мл для C _{max} і нг*г/мл для AUC _T			
21. Результати безпеки	QEN-P1-522:			
	У всіх п'ятдесяти (50) суб'єктів (100,00%), які були включені в це дослідження, спостерігалось в цілому сто вісімдесят три побічні реакції.			
	Сорок шість (46) суб'єктів (95,8%) повідомили про 80 ПР (8 різних класів системи органів (КСО) і 18 різних термінів переважного застосування (ТПЗ) після прийому одноразової дози тестового препарату, а 49 суб'єктів (100,0%) повідомили про 103 ПР (9 різних КСО и 26 різних ТПЗ) після прийому одноразової дози препарату порівняння. Тяжкість ПР варіювала від слабких до важких.			
	Протягом проведення дослідження було зареєстровано дві (2) важкі ПР (Препарат порівняння: ускладнення, викликані проведенням дослідних процедур, і сонливість). Зі всіх ПР, 10 явищ (неправильна координація (2 випадки), незвичайні відчуття (2 випадки), зміна настрою, підвищення рівня натрію в крові, підвищення рівня калію в крові, травми, приливи і зниження систолічного тиску) на основі оцінки, проведеної спонсором, були неочікуваними і, можливо, пов'язаними з застосуванням тестового препарату або препарату порівняння.			
	Протягом проведення дослідження не було відмічене серйозних ПР або смертельних випадків.			
	Протягом проведення дослідження жодна з ПР не потребувала застосування супутнього лікування.			
	Жоден з суб'єктів не був виключений з дослідження з причини.			

Handwritten signature in blue ink.

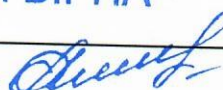
Annex 30
to the Order of expert evaluation
conduction
of registration materials on medicinal
products submitted to state
registration (re-registration), as well
as
expert evaluation of materials on
making
amendments to registration materials
during validity term of Registration
Certificate
(point 4 section IV)

**REPORT № 4
on clinical trial**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	Quetixol XR 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg and 400 mg
2. Applicant	UAB "Farmlyga", Republic of Lithuania
3. Manufacturer	Merckle GmbH Graf-Arco-Str. 3, Ulm, Baden-Wuerttemberg, 89079
4. Conducted studies:	yes
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic. Tablets КОПІЯ ВІРНА АНИШКО І.Г. <i>[Signature]</i>

5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	2011-2763: Study Title: A Multiple-Dose, Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Quetiapine 150 mg ER Tablets under Fasting Conditions
6. Clinical trial phase	2011-2763: Phase I
7. Period of clinical trial conduction	2011-2763: 31.01.2012-12.02.2012
8. Countries where clinical trial has been conducted	2011-2763: Canada
9. Number of enrolled population	2011-2763: 57
10. Aim and secondary goals of clinical trial	2011-2763: The objective of this study is to evaluate the comparative bioavailability between: _ Quetiapine Fumarate ER Tablets (equivalent to 150 mg quetiapine from Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) and _ Seroquel XR® 150 mg ER Tablets (AstraZeneca B.V., The Netherlands) at steady state in healthy subjects under fasting conditions.
11. Design of clinical trial	2011-2763: A Multiple-Dose, Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Quetiapine 150 mg ER Tablets under Fasting Conditions
12. Main criteria for enrollment	2011-2763: The study population included non-smoking, male and female volunteers from 18 to 55 years of age, with a BMI from 18.5 to 30 kg/m ² , who were judged to be healthy based on a medical history, ECG, laboratory evaluation and physical examination.

КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. 

<p>13. Investigated medicinal product, method of administration, strength</p>	<p>2011-2763: Quetiapine Fumarate ER Tablets (equivalent to 150 mg quetiapine) (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) Lot No.: 2380111 Retest Date: 07/2012 Potency: 101.4% of label claim Date of Manufacture: 01/2011 Dose: 150 mg Mode of Administration: Once daily, oral, under fasting conditions</p>
<p>14. Reference product, dose, method of administration, strength</p>	<p>2011-2763: Seroquel XR® 150 mg ER Tablets (AstraZeneca B.V., The Netherlands) Lot No.: HB527 Potency: 99.3% of label claim Expiry Date: 08/2013 Dose: 150 mg Mode of Administration: Once daily, oral, under fasting conditions</p>
<p>15. Concurrent therapy</p>	<p>2011-2763: n.a</p>
<p>16. Criteria for efficiency assessment</p>	<p>2011-2763: AUC_{tau}, C_{max}, C_{trough}, C_{pd}, T_{max} and Fluctuation were estimated based on plasma quetiapine levels for each subject included in the final dataset at steady-state.</p>
<p>17. Criteria for safety assessment</p>	<p>2011-2763: Safety was assessed based on vital signs measurements, ECGs and on the severity and causality of adverse events experienced by subjects who received drug administration.</p>

КОПІЯ ВІРНА
 АНИШКО І.Г. 

18. Statistical methods

2011-2763:

Descriptive statistics were estimated for the pharmacokinetic parameters in each treatment.

Analysis of variance (ANOVA) was performed on log-transformed AUCtau, Cmax and Ctough and on untransformed Fluctuation parameters. The significance of the sequence, period, treatment, and subject-withinsequence effects were tested. The least-squares means, the differences between the treatments leastsquares means, and the corresponding standard errors of these differences were estimated for log-transformed AUCtau, Cmax and Ctough parameters.

Based on these statistics, the ratios of the geometric means for treatments and the corresponding 90% confidence intervals were calculated.

The 90% confidence intervals of the relative mean AUCtau, Cmax and Ctough of the test to reference products should be between 80.00 and 125.00%.

19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)

2011-2763:


Based on Measured Plasma Quetiapine Concentrations

Parameter Interval Intra-Sbj	Trt	n	Arithmetic Mean (CV%)	GeometricMean	ContrastRatio (%)	90% Confidence
Cmax 96.47 - 110.51 (ng/mL)	A	57	199.05 (34)	187.99	A vs B	103.25
	B	57	195.07 (37)	182.07		
AUCtau 100.34 - 108.49 (ng.h/mL)	A	57	2523.91 (36)	2366.19	A vs B	104.34
	B	57	2418.77 (36)	2267.81		
Ctough 97.41 - 117.21 (ng/mL)	A	57	42.98 (56)	36.43	A vs B	106.86
	B	57	38.91 (54)	34.09		
Fluctuation (%)	A	57	155.27 (33)	-		
	B	57	157.44 (26)	-		
Median		Range				
Tmax (hours)	A	57	9.00	1.50-16.00		
	B	57	5.00	2.00-14.00		

КОPIЯ ВІДНА
АНИШКО І.Г. *[Signature]*

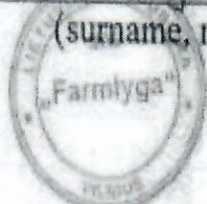
20. Results of efficiency	2010-2763: No serious AEs were reported during the conduct of this study.
21. Results of safety	2011-2763: No serious AEs were reported during the conduct of this study. None of the AEs had a significant impact on the safety of the subjects or on the integrity of the study results.
22. Conclusion (assessment)	2011-2763: The objective of this study is to evaluate the comparative bioavailability between Quetiapine Fumarate ER Tablets (equivalent to 150 mg quetiapine from Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) and Seroquel XR® 150 mg ER Tablets (AstraZeneca B.V., The Netherlands) at steady state in healthy subjects under fasting conditions. Subject safety was monitored by documentation of adverse events. The statistical analysis determined that steady state was achieved for this study and maintained throughout for both periods. The 90% confidence intervals of the relative mean quetiapine AUC _{tau} , C _{trough} and C _{max} of the test to reference products are within the 80.00-125.00% range. Therefore, the test product (Quetiapine Fumarate ER Tablets (equivalent to 150 mg quetiapine) from Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) exhibited equivalent rate and extent of absorption to the reference product (Seroquel XR® 150 mg ER Tablets from AstraZeneca B.V., The Netherlands) in healthy subjects at steady state under fasting conditions.

Applicant
(Registration
Certificate holder)



 (signature)
 director *Algimantas Kupstys*

 (surname, name, father's name)



КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. *[Signature]*

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)	Кветиксол XR 50 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг і 400 мг
2. Заявник	ЗАТ «Фармліга» (UAB "Farmlyga"), Литовська Республіка
3. Виробник	«Меркле ГмбХ» (Merckle GmbH) Граф-Арко-Штрассе 3, Ульм, Баден-Вюртемберг, 89079 (Graf-Arco-Str. 3, Ulm, Baden-Wuerttemberg, 89079)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Ця заявка стосується генеричного лікарського засобу. Таблетки
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	2011-2763: Назва дослідження: Порівняльне дослідження біодоступності багаторазових доз двох складів препарату Кветіапін таблетки сповільненого вивільнення по 150 мг, в умовах прийому натщесерце
6. Фаза клінічного випробування	2011-2763: Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	2011-2763: з 31.01.2012 р. по 12.02.2012 р.

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	2011-2763: Канада
9. Кількість досліджуваних	2011-2763: 57
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>2011-2763:</p> <p>Метою цього дослідження було оцінити порівняльну біодоступність між:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Кветіапіну фумарат таблетки сповільненого вивільнення (еквівалентний 150 мг кветіапіну виробництва Тева Фармасьютикал Воркс Прайвет Лімітед Кампані, Угорщина (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary)) i - Сероквель XR® таблетки сповільненого вивільнення по 150 мг (АстраЗенека Б.В., Нідерланди (AstraZeneca B.V., Netherlands)) у стані рівноваги у здорових суб'єктів за умов прийому натщесерце.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>2011-2763:</p> <p>Порівняльне дослідження біодоступності багаторазових доз двох складів препарату Кветіапін таблетки сповільненого вивільнення по 150 мг, в умовах прийому натщесерце</p>
12. Основні критерії включення	<p>2011-2763:</p> <p>Популяція дослідження включала пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років, з ІМТ від 18,5 до 35,0 кг/м², які не палять та були визнані здоровими на основі анамнезу, ЕКГ, лабораторного обстеження та фізичного обстеження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>2011-2763:</p> <p>Кветіапіну фумарат таблетки сповільненого вивільнення (еквівалентний 150 мг кветіапіну виробництва) (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) Серія №: 2380111 Дата повторного випробування: 07.2012 Вміст діючої речовини: 101,4% заявленого вмісту Дата виробництва: 01.2011 Доза: 150 мг Спосіб застосування: один раз на день перорально натщесерце</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>2011-2763:</p> <p>Сероквель XR® таблетки сповільненого вивільнення по 150 мг (AstraZeneca B.V., Netherlands) Серія №: HB527</p>

	<p>Вміст діючої речовини: 99,3% заявленого вмісту Дата закінчення терміну дії: 08.2013 Доза: 150 мг Спосіб застосування: один раз на день перорально натщесерце</p>																																																																										
15. Супутня терапія	2011-2763: дані відсутні																																																																										
16. Критерії оцінки ефективності	2011-2763: Були розраховані AUC _{tau} , C _{max} , C _{trough} , C _{pd} , T _{max} і флуктуація на основі рівнів кветіапіну в плазмі для кожного суб'єкта, включеного до остаточної бази даних у стані рівноваги.																																																																										
17. Критерії оцінки безпеки	2011-2763: Безпеку оцінювали на основі вимірювання основних показників життєдіяльності, ЕКГ, а також тяжкості і причинно-наслідкового зв'язку побічних реакцій, що виникали у суб'єктів, які приймали препарат.																																																																										
18. Статистичні методи	2011-2763: Були розраховані описові статистичні показники для фармакокінетичних параметрів для кожного типу лікування. Дисперсійний аналіз (ANOVA) виконувався на основі логарифмічно-перетворених значень AUC _{tau} , C _{max} , C _{trough} і неперетворених флуктуаційних параметрів. Перевірялась значущість послідовності, періоду, типу лікування і суб'єкти, згруповані за фактором послідовності. Середні, розраховані методом найменших квадратів, різниці між середніми типів лікування, розрахованими методом найменших квадратів, і відповідні стандартні помилки цих різниць оцінювалися для логарифмічно-перетворених параметрів AUC _{tau} , C _{max} і C _{trough} . На основі цих статистичних показників були розраховані співвідношення геометричних середніх для типів лікування і відповідні 90%-ві довірчі інтервали. 90%-ві довірчі інтервали відносного середнього значення AUC _{tau} , C _{max} і C _{trough} тестового препарату відносно препарату порівняння повинен бути в межах 80,00%-125,00%.																																																																										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>2011-2763: На основі вимірюваних концентрацій кветіапіну в плазмі</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>TRT</th> <th>n</th> <th>Ариф. середнє (КВ%)</th> <th>Геометр. середнє</th> <th>Контраст</th> <th>Співвідношення(%)</th> <th>90% ДІ</th> <th>Інтра-інд. КВ(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">C_{max} (нг/мл)</td> <td>A</td> <td>57</td> <td>199,05 (34)</td> <td>187,99</td> <td rowspan="2">A проти B</td> <td rowspan="2">103,25</td> <td rowspan="2">96,47-110,51</td> <td rowspan="2">22</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>57</td> <td>195,07 (37)</td> <td>182,07</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AUC_{tau} (нг*г/мл)</td> <td>A</td> <td>57</td> <td>2523,91 (36)</td> <td>2366,19</td> <td rowspan="2">A проти B</td> <td rowspan="2">104,34</td> <td rowspan="2">100,34-108,49</td> <td rowspan="2">13</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>57</td> <td>2418,77 (36)</td> <td>2267,81</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">C_{trough} (нг/мл)</td> <td>A</td> <td>57</td> <td>42,98 (56)</td> <td>36,43</td> <td rowspan="2">A проти B</td> <td rowspan="2">106,86</td> <td rowspan="2">97,41-117,21</td> <td rowspan="2">30</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>57</td> <td>38,91 (54)</td> <td>34,09</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Флуктуація (%)</td> <td>A</td> <td>57</td> <td>155,27 (33)</td> <td>-</td> <td rowspan="2"></td> <td rowspan="2">-</td> <td rowspan="2">-</td> <td rowspan="2">-</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>57</td> <td>157,44 (26)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">T_{max} (год)</td> <td>A</td> <td>57</td> <td>Медіана 9,00</td> <td>Діапазон 1,50-16,00</td> <td rowspan="2"></td> <td rowspan="2"></td> <td rowspan="2"></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>57</td> <td>5,00</td> <td>2,00-14,00</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр	TRT	n	Ариф. середнє (КВ%)	Геометр. середнє	Контраст	Співвідношення(%)	90% ДІ	Інтра-інд. КВ(%)	C _{max} (нг/мл)	A	57	199,05 (34)	187,99	A проти B	103,25	96,47-110,51	22	B	57	195,07 (37)	182,07	AUC _{tau} (нг*г/мл)	A	57	2523,91 (36)	2366,19	A проти B	104,34	100,34-108,49	13	B	57	2418,77 (36)	2267,81	C _{trough} (нг/мл)	A	57	42,98 (56)	36,43	A проти B	106,86	97,41-117,21	30	B	57	38,91 (54)	34,09	Флуктуація (%)	A	57	155,27 (33)	-		-	-	-	B	57	157,44 (26)	-	T _{max} (год)	A	57	Медіана 9,00	Діапазон 1,50-16,00					B	57	5,00	2,00-14,00
Параметр	TRT	n	Ариф. середнє (КВ%)	Геометр. середнє	Контраст	Співвідношення(%)	90% ДІ	Інтра-інд. КВ(%)																																																																			
C _{max} (нг/мл)	A	57	199,05 (34)	187,99	A проти B	103,25	96,47-110,51	22																																																																			
	B	57	195,07 (37)	182,07																																																																							
AUC _{tau} (нг*г/мл)	A	57	2523,91 (36)	2366,19	A проти B	104,34	100,34-108,49	13																																																																			
	B	57	2418,77 (36)	2267,81																																																																							
C _{trough} (нг/мл)	A	57	42,98 (56)	36,43	A проти B	106,86	97,41-117,21	30																																																																			
	B	57	38,91 (54)	34,09																																																																							
Флуктуація (%)	A	57	155,27 (33)	-		-	-	-																																																																			
	B	57	157,44 (26)	-																																																																							
T _{max} (год)	A	57	Медіана 9,00	Діапазон 1,50-16,00																																																																							
	B	57	5,00	2,00-14,00																																																																							

Безпечно

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 № 5 on
 clinical trial**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	Quetixol XR 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg and 400 mg
2. Applicant	UAB "Farmlyga", Republic of Lithuania
3. Manufacturer	Merckle GmbH Graf-Arco-Str. 3, Ulm, Baden-Wuerttemberg, 89079
4. Conducted studies:	yes
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic. Tablets
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	2010-2342 A Single-Dose, Partial Replicate, Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Quetiapine 50 mg Prolonged-Release Tablets under Fasting Conditions
6. Clinical trial phase	

КОПІЯ ВІРНА

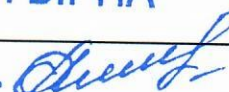
АНИШКО І.Г. *[Signature]*

	2010-2342: Phase I
7. Period of clinical trial conduction	2010-2342: 16.03.2010 – 31.03.2010
8. Countries where clinical trial has been conducted	2010-2342: Canada
9. Number of enrolled population	2010-2342: 48
10. Aim and secondary goals of clinical trial	<p>2010-2342: The objective of this study was to evaluate the comparative bioavailability between:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quetiapine 50 mg PR Tablets (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) and • Seroquel® XR 50 mg Tablets (AstraZeneca BV, Netherlands) after a single-dose in healthy subjects under fasting conditions.
11. Design of clinical trial	<p>2010-2342: A Single-Dose, Partial Replicate, Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Quetiapine 50 mg Prolonged-Release Tablets under Fasting Conditions</p>
12. Main criteria for enrollment	<p>2010-2342: The study population included, male and female patients 18 years of age or older, with a BMI from 18.5 to 35.0 kg/m², who were judged to be healthy based on a medical history, ECG, laboratory evaluation, physical examination. Eligible individuals were patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, schizophreniform disorder, or bipolar disorder.</p>
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	<p>2010-2342: Quetiapine 50 mg PR Tablets (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) Lot No.: 1840110 Potency: 102.4% of label claim Manufacturing Date: 01/2010 Dose: 50 mg Mode of Administration: Oral under fasting conditions</p>

КОПІЯ ВІРНА


АНИШКО І.Г. 

14. Reference product, dose, method of administration, strength	2010-2342: Seroquel® XR 50 mg Tablets (AstraZeneca BV, Netherlands) Lot No.: EX241 Potency: 105.4% of label claim Expiration Date: 08/2010 Dose: 50 mg Mode of Administration: Oral under fasting conditions
15. Concurrent therapy	2010-2342: n.a.
16. Criteria for efficiency assessment	2010-2342: Based on the log-transformed parameters, the following criteria were used to evaluate the bioequivalence between the test and reference products: AUCtau <ul style="list-style-type: none"> • The 90% confidence interval of the relative mean AUCtau of the test to reference products should be between 80.00–125.00% and Cmax • Since the within-subject variability for Cmax (23.21%) of the reference product is < 30%, the 90% confidence interval of the relative mean Cmax of the test to reference products should be between 80.00–125.00%.
17. Criteria for safety assessment	2010-2342: Safety was assessed based on vital signs measurements, psychiatric assessments, daily physical examinations, ECGs and on the severity and causality of adverse events experienced by patients who underwent drug administration.
18. Statistical methods	2010-2342: Descriptive statistics were estimated for the pharmacokinetic parameters in each treatment. Analysis of variance (ANOVA) was applied to logtransformed AUCtau, Cmax, Ctough and to untransformed Fluctuation parameters. The significance of the sequence, period, treatment, and subjectwithin- sequence effects were tested. The least-squares means, the differences between the treatments leastsquares means, and the corresponding standard errors of these differences were estimated for log-transformed AUCtau, Cmax and Ctough parameters. Based on these statistics, the ratios of the geometric means for treatments and the corresponding 90% confidence intervals were calculated.
19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)	2010-2314: The mean, standard deviation and range of the demographic data for the 41 patients who were included in the dataset, were as follows, mean ± SD (range): <ul style="list-style-type: none"> • Age: 41 ± 11 yrs (20 – 64 yrs) • Height: 172.0 ± 9.8 cm (152.0 – 190.0 cm) • Weight: 80.6 ± 15.3 kg (51.5 – 111.2 kg) • BMI: 27.1 ± 4.0 (18.7 – 33.1) Of the 41 patients who were included in the data analysis, 23 were White, 6 were Black, 6 were Hispanic/Latino and 6 were Asian. Twenty-seven (27) were male and 14 were female.

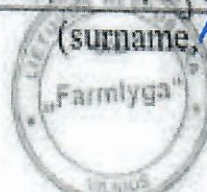
КОПИЯ ВІРНА
АНИШКО І.Г. 

20. Results of efficiency	2010-2342:																																																																																																																																																										
	<p>Analyte: Quetiapine (A & B2:N=41/B1: N= 44)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th rowspan="2">TRT</th> <th colspan="2">Means</th> <th rowspan="2">Contrast Ratio</th> <th colspan="2">90% CI</th> <th rowspan="2">Intra-Sub CV(%) A-B</th> </tr> <tr> <th>Arithmetic (CV%)</th> <th>Geometric</th> <th>Lower</th> <th>Upper</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8"><i>Based on Measured Data</i></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">AUCt (ng*h/mL)</td> <td>A</td> <td>631.22</td> <td>(40)</td> <td>591.50</td> <td rowspan="3">A vs. B</td> <td rowspan="3">97.12</td> <td rowspan="3">92.14 - 102.37</td> <td rowspan="3">16</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>644.32</td> <td>(46)</td> <td>609.04</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>661.60</td> <td>(37)</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Cmax (ng/mL)</td> <td>A</td> <td>46.24</td> <td>(41)</td> <td>43.43</td> <td rowspan="3">A vs. B</td> <td rowspan="3">97.22</td> <td rowspan="3">90.04 - 104.98</td> <td rowspan="3">24</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>48.46</td> <td>(43)</td> <td>44.67</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>47.06</td> <td>(35)</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">AUCinf (ng*h/mL)</td> <td>A</td> <td>680.37</td> <td>(39)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>686.67</td> <td>(45)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>719.14</td> <td>(38)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Tmax (h)</td> <td>A</td> <td>8.38</td> <td>(41)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>7.38</td> <td>(44)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>8.32</td> <td>(36)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Kel (1/h)</td> <td>A</td> <td>0.0899</td> <td>(27)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>0.0944</td> <td>(26)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>0.0944</td> <td>(24)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Thalf (h)</td> <td>A</td> <td>8.30</td> <td>(28)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>8.00</td> <td>(36)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>7.80</td> <td>(26)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><i>B1 and B2 represent the first and second administration of respectively.</i></p> <p>Safety Results: No serious AEs were reported during the conduct of this study</p>	Parameter	TRT	Means		Contrast Ratio	90% CI		Intra-Sub CV(%) A-B	Arithmetic (CV%)	Geometric	Lower	Upper	<i>Based on Measured Data</i>								AUCt (ng*h/mL)	A	631.22	(40)	591.50	A vs. B	97.12	92.14 - 102.37	16	B1	644.32	(46)	609.04	B2	661.60	(37)		Cmax (ng/mL)	A	46.24	(41)	43.43	A vs. B	97.22	90.04 - 104.98	24	B1	48.46	(43)	44.67	B2	47.06	(35)		AUCinf (ng*h/mL)	A	680.37	(39)						B1	686.67	(45)						B2	719.14	(38)						Tmax (h)	A	8.38	(41)						B1	7.38	(44)						B2	8.32	(36)						Kel (1/h)	A	0.0899	(27)						B1	0.0944	(26)						B2	0.0944	(24)						Thalf (h)	A	8.30	(28)						B1	8.00	(36)						B2	7.80	(26)					
Parameter	TRT			Means			Contrast Ratio	90% CI		Intra-Sub CV(%) A-B																																																																																																																																																	
		Arithmetic (CV%)	Geometric	Lower	Upper																																																																																																																																																						
<i>Based on Measured Data</i>																																																																																																																																																											
AUCt (ng*h/mL)	A	631.22	(40)	591.50	A vs. B	97.12	92.14 - 102.37	16																																																																																																																																																			
	B1	644.32	(46)	609.04																																																																																																																																																							
	B2	661.60	(37)																																																																																																																																																								
Cmax (ng/mL)	A	46.24	(41)	43.43	A vs. B	97.22	90.04 - 104.98	24																																																																																																																																																			
	B1	48.46	(43)	44.67																																																																																																																																																							
	B2	47.06	(35)																																																																																																																																																								
AUCinf (ng*h/mL)	A	680.37	(39)																																																																																																																																																								
	B1	686.67	(45)																																																																																																																																																								
	B2	719.14	(38)																																																																																																																																																								
Tmax (h)	A	8.38	(41)																																																																																																																																																								
	B1	7.38	(44)																																																																																																																																																								
	B2	8.32	(36)																																																																																																																																																								
Kel (1/h)	A	0.0899	(27)																																																																																																																																																								
	B1	0.0944	(26)																																																																																																																																																								
	B2	0.0944	(24)																																																																																																																																																								
Thalf (h)	A	8.30	(28)																																																																																																																																																								
	B1	8.00	(36)																																																																																																																																																								
	B2	7.80	(26)																																																																																																																																																								
21. Results of safety	<p>2010-2342: No serious AEs were reported during the conduct of this study. None of the AEs had a significant impact on the safety of the patients or on the integrity of the study results.</p>																																																																																																																																																										
22. Conclusion (assessment)	<p>2010-2342: The 90% confidence intervals of the relative mean plasma quetiapine AUCtau and Cmax of the test to reference products are within the 80.00-125.00% range. Therefore, the test product (Quetiapine 50 mg PR Tablets from Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) exhibited equivalent rate and extent of absorption to the reference product (Seroquel® XR 50 mg Tablets from AstraZeneca BV, Netherlands) in healthy patients after multiple, oral doses, under fasting conditions.</p>																																																																																																																																																										

Applicant
(Registration
Certificate holder)


 (signature)

director *Aljmantas Kupinskas*
 (surname, name, father's name)



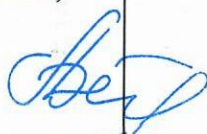
Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ № 5
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Кветиксол XR 50 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг і 400 мг
2. Заявник	ЗАТ «Фармліга» (УАВ "Farmlyga"), Литовська Республіка
3. Виробник	«Меркле ГмбХ» (Merckle GmbH) Граф-Арко-Штрассе 3, Ульм, Баден-Вюртемберг, 89079 (Graf-Arco-Str. 3, Ulm, Baden-Wuerttemberg, 89079)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Ця заявка стосується генеричного лікарського засобу. Таблетки
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	2010-2342 Порівняльне дослідження біодоступності багаторазових доз двох складів препарату Кветіапін таблетки сповільненого вивільнення по 50 мг, в умовах прийому натщесерце
6. Фаза клінічного випробування	2010-2342: Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	2010-2342: з 16.03.2010 р. по 31.03.2010 р.

Ашменко Р.Т.
Векієв *Векієв*

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	2010-2342: Канада
9. Кількість досліджуваних	2010-2342: 48
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	2010-2342: Метою цього дослідження було оцінити порівняльну біодоступність між: - Кветіапін таблетки пролонгованого вивільнення по 50 мг (Тева Фармасьютікал Воркс Прайвет Лімітед Кампані, Угорщина (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary)) і - Сероквель® XR таблетки по 50 мг (АстраЗенека БВ, Нідерланди (AstraZeneca BV, Netherlands)) після прийому одноразової дози у здорових пацієнтів натщесерце.
11. Дизайн клінічного випробування	2010-2342: Порівняльне дослідження біодоступності багаторазових доз двох складів препарату Кветіапін таблетки сповільненого вивільнення по 50 мг, в умовах прийому натщесерце
12. Основні критерії включення	2010-2342: Популяція дослідження включала пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком 18 років та старше, з ІМТ від 18,5 до 35,0 кг/м ² , які були визнані здоровими на основі анамнезу, ЕКГ, лабораторного обстеження та фізичного обстеження. Суб'єктами, які мали право на участь, були пацієнти з шизофренією, шизоафективним розладом, шизофреніформним розладом або біполярним розладом.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	2010-2342: Кветіапін таблетки пролонгованого вивільнення по 50 мг; (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) Серія №: 1840110 Вміст діючої речовини: 102,4% заявленого вмісту Дата виробництва: 01.2010 Доза: 50 мг Спосіб застосування: перорально натщесерце
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	2010-2342: Сероквель® XR таблетки по 50 мг (AstraZeneca BV, Netherlands) Серія №: EX241 Вміст діючої речовини: 105,4% заявленого вмісту Дата закінчення терміну придатності: 08.2010 Доза: 50 мг


 Димченко
 Р.Т. Дев'ятко

	Спосіб застосування: перорально натщесерце
15. Супутня терапія	2010-2342: дані відсутні
16. Критерії оцінки ефективності	<p>2010-2342:</p> <p>На основі логарифмічно-перетворених параметрів використовувалися такі критерії для оцінки біоеквівалентності між тестовим препаратом та препаратом порівняння:</p> <p>AUCtau</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90%-вий довірчий інтервал відносного середнього значення AUCtau тестового препарату відносно препарату порівняння повинен бути в межах 80,00%-125,00% і Cmax • Оскільки інтраіндивідуальна варіабельність для Cmax (23,21%) препарату порівняння <30%, 90%-вий довірчий інтервал відносного середнього значення Cmax тестового препарату відносно препарату порівняння повинен бути в межах 80,00%-125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>2010-2342:</p> <p>Безпеку оцінювали на основі вимірювання основних показників життєдіяльності, психіатричної оцінки, щоденного фізичного огляду, ЕКГ, а також тяжкості і причинно-наслідкового зв'язку побічних реакцій, що виникали у суб'єктів, які приймали препарат.</p>
18. Статистичні методи	<p>2010-2342:</p> <p>Були розраховані описові статистичні показники для фармакокінетичних параметрів для кожного типу лікування. Дисперсійний аналіз (ANOVA) виконувався на основі логарифмічно-перетворених значень AUCtau, Cmax, Strough і неперетворених флуктуаційних параметрів. Перевірялась значущість послідовності, періоду, типу лікування і суб'єкти, згруповані за фактором послідовності.</p> <p>Середні, розраховані методом найменших квадратів, різниці між середніми типів лікування, розрахованими методом найменших квадратів, і відповідні стандартні помилки цих різниць оцінювалися для логарифмічно-перетворених параметрів AUCtau, Cmax і Strough.</p> <p>На основі цих статистичних показників були розраховані співвідношення геометричних середніх для типів лікування і відповідні 90%-ві довірчі інтервали.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>2010-2342:</p> <p>Середнє значення, стандартне відхилення і діапазон демографічних даних для 41 пацієнта, які були включені в набір даних, були такими, середнє \pm SD (діапазон):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вік: 41 ± 11 років (20 – 64 років) • Зріст: $172,0 \pm 9,8$ см (152,0 – 190,0 см) • Вага: $80,6 \pm 15,3$ кг (51,5 – 111,2 кг) • ІМТ: $27,1 \pm 4,0$ (18,7 – 33,1) <p>3 41 пацієнта, які були включені в аналіз даних, 23 були білими, 6</p>

Григорук І.Т.
дедз

	чорними, 6 – латиноамериканцями і 6 – азіатами. Двадцять сім (27) пацієнтів були чоловіками, а 14 – жінками.									
20. Результати ефективності	2010-2342:									
	Аналіт: Кветіапін (А і В2: N=41/В1: N=44)									
	Параметр	TRT	Середнє			Контраст	Спів-відношення	90% ДІ		Інтра-інд. КВ(%) А-В
			Ариф.	(КВ%)	Геометр.			Ниж	Вер	
	На основі вимірних даних									
	AUC _{tau} (нг*г/мл)	A	632,22	(40)	591,50	А проти В	97,12	92,14-102,37		16
		B1	644,32	(46)	609,04					
		B2	661,60	(37)						
	C _{max} (нг/мл)	A	46,24	(41)	43,43	А проти В	97,22	90,04-104,98		24
		B1	48,46	(43)	44,67					
		B2	47,06	(35)						
	AUC _{inf} (нг*г/мл)	A	680,37	(39)	В1 і В2 представляють перше і друге застосування лікування відповідно					
		B1	686,67	(45)						
		B2	719,14	(38)						
T _{max} (год)	A	8,38	(41)							
	B1	7,38	(44)							
	B2	8,32	(36)							
K _{el} (л/год)	A	0,0899	(27)							
	B1	0,0944	(26)							
	B2	0,0944	(24)							
T _{half} (год)	A	8,30	(28)							
	B1	8,00	(36)							
	B2	7,80	(26)							

21. Результати безпеки

2010-2342:

Протягом проведення цього дослідження не було відмічено серйозних ПР.

Жодна з ПР не мала значного впливу на безпеку суб'єктів або на цілісність результатів дослідження.

22. Висновок (заключення)

2010-2342:

90%-вий довірчий інтервал відносних середніх AUC_{tau} і C_{max} кветіапіну в плазмі при застосуванні тестового препарату відносно препарату порівняння знаходився в діапазоні 80,00-125,00%. Таким чином, тестовий препарат (Кветіапін таблетки пролонгованого вивільнення по 50 мг від компанії TEVA Pharmaceuticals Works Private Limited Company, Hungary) показав швидкість і ступінь абсорбції, еквівалентні препарату порівняння (Сероквель® XR таблетки по 50 мг від компанії AstraZeneca BV, Netherlands) у здорових суб'єктів після прийому одноразових пероральних доз після прийому натщесерце.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

/підпис/

(підпис)

Директор /Алгімантас Кунстис/

(П. І. Б.)

/печатка/ ЗАТ «Фармліга», Республіка Литва

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною

Алгімантас Кунстис
Ануш Арутюнівною

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 №8
on clinical trial**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	Quetixol XR 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg and 400 mg
2. Applicant	UAB "Farmlyga", Republic of Lithuania
3. Manufacturer	Merckle GmbH Graf-Arco-Str. 3, Ulm, Baden-Wuerttemberg, 89079
4. Conducted studies: yes	
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic. Tablets
5. Full name of clinical	2010-2471 A Multiple-Dose, Replicate, Comparative Bioavailability Study of Two КОПІЯ ВІРНА АНИЩО І.І. <i>[Signature]</i>

trial, code number of clinical trial	Formulations of Quetiapine 300 mg Prolonged Release Tablets under Fasting Conditions in Subjects with Primary Psychotic and/or Bipolar Disorder
6. Clinical trial phase	2010-2471 Phase I
7. Period of clinical trial conduction	2010-2471: 13.01.2011 – 13.02.2011
8. Countries where clinical trial has been conducted	2010-2471: Canada
9. Number of enrolled population	2010-2471: 34
10. Aim and secondary goals of clinical trial	2010-2471: The objective of this study was to evaluate the comparative bioavailability between: <ul style="list-style-type: none"> • Quetiapine 200 mg PR Tablets (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) and • Seroquel Prolong® 200 mg Retardtabletten (AstraZeneca GmbH, Germany) after a multiple-dose in healthy subjects under fasting conditions..
11. Design of clinical trial	2010-2471: This was an open-label, multiple-dose, randomized, four-period, two-sequence, two-treatment, replicate, crossover study, designed to evaluate the comparative bioavailability of two formulations of quetiapine 300 mg tablets administered to male and female subjects with primary psychotic and/or bipolar disorder under fasting conditions. <ul style="list-style-type: none"> • Subjects were randomly assigned to one of the two dosing sequences ABAB or BABA under fasting conditions. • Concentrations of quetiapine were measured from the samples collected over a 24-hour interval after dosing in each period.
12. Main criteria for enrollment	2010-2471: The study population included, male and female subjects 18 years of age or older, with a BMI from 18.5 to 35.0 kg/m ² , who were judged to be healthy based on a medical history, ECG, laboratory evaluation, physical examination. Eligible individuals were subjects with schizophrenia, schizoaffective disorder,

КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. 

	schizophreniform disorder, or bipolar disorder.
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	<p>2010-2471: Quetiapine 300 mg PR Tablets (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) Lot No.: 1930210 Potency: 101.7% of label claim Manufacturing Date: 02/2010 Dose: 300 mg (1 tablet) Mode of Administration: Oral under fasting conditions</p>
14. Reference product, dose, method of administration, strength	<p>2010-2471: Seroquel® XR 300 mg Tablets (AstraZeneca BV, Netherlands) Lot No.: GV770 Potency: 102.1% of label claim Expiration Date: 06/2013 Dose: 300 mg (1 tablet) Mode of Administration: Oral under fasting conditions</p>
15. Concurrent therapy	2010-2471: n.a.
16. Criteria for efficiency assessment	<p>2010-2471: The 90% confidence intervals of the relative mean plasma quetiapine AUC_{tau} and C_{max} of the test to reference products are within the 80.00-125.00% range. Therefore, the test product (Quetiapine 300 mg PR Tablets from Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) exhibited equivalent rate and extent of absorption to the reference product (Seroquel® XR 300 mg Tablets from AstraZeneca BV, Netherlands) in subjects with primary psychotic and/or bipolar disorder, at steady state, under fasting conditions.</p>
17. Criteria for safety assessment	<p>2010-2471: Safety was assessed based on vital signs measurements, ECGs and on the severity and causality of adverse events experienced by subjects who underwent drug administration.</p>
18. Statistical methods	<p>2010-2471: Descriptive statistics were estimated for the pharmacokinetic parameters in each treatment. Three consecutive pre-dose concentrations within each period of the study, C_{pd}, determined that the plasma concentrations had achieved steady state prior to the pharmacokinetic assessment days. Analysis of variance (ANOVA) was applied to log-transformed AUC_{tau}, C_{max}, C_{trough} and to untransformed Fluctuation parameters. The significance of the sequence, period, treatment, and subject within-sequence effects were tested. The least-squares means, the differences between the treatments least-squares means, and the corresponding standard errors of these differences were estimated for log-transformed AUC_{tau}, C_{max} and C_{trough} parameters. Based on these statistics, the ratios of the geometric means for treatments and the corresponding 90% confidence intervals were calculated.</p>

КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. 

	<p>AUC_{tau} The 90% confidence interval of the relative mean AUC_{tau} of the test to reference products should be between 80.00–125.00%</p> <p>C_{max} Since the within-subject variability for C_{max} of the reference product is < 30%, the 90% confidence interval of the relative mean C_{max} of the test to reference products should be between 80.00–125.00%.</p> <p>C_{trough} data was presented for information only.</p>																																																																																																													
19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)	<p>2010-2471:</p> <p>Thirty-four (34) subjects were dosed in Period 1 (23 in Group 1 and 11 in Group 2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thirty (30) subjects completed the study • Thirty-three (33) subjects are included in the pharmacokinetic and statistical analyses. <ul style="list-style-type: none"> o Subject 02 completed 3 Periods of the study, receiving Treatments A1, B1 and A2. o Subject 10 completed 2 Periods of the study, receiving Treatments B1 and A1. o Subject 29 completed 3 Periods of the study, receiving Treatments B1, A1 and B2. o These subjects completed at least two periods of the study, including at least one administration of the reference product, therefore, in accordance with the protocol, data from these subjects were included in the pharmacokinetic and statistical analyses 																																																																																																													
20. Results of efficiency	<p>2010-2471:</p> <p>Analyte: Quetiapine (A1 & B1: N = 33 / A2 & B2: N = 31)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th rowspan="2">TRT</th> <th colspan="2">Means</th> <th rowspan="2">Contrast Ratio</th> <th colspan="2">90% CI</th> <th rowspan="2">Intra-Sub CV(%) A-B</th> <th rowspan="2">Intra-Sub CV(%) B2-B1</th> </tr> <tr> <th>Arithmetic (CV%)</th> <th>Geometric</th> <th>Lower</th> <th>Upper</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="9"><i>Based on Measured Data</i></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">AUC_{tau} (ng·h/mL)</td> <td>A1</td> <td>4039.96</td> <td>50</td> <td rowspan="4">A vs. B</td> <td rowspan="4">100.26</td> <td rowspan="4">97.50 - 103.10</td> <td rowspan="4">9</td> <td rowspan="4">NA</td> </tr> <tr> <td>A2</td> <td>3731.46</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>4039.24</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>3774.66</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">C_{max} (ng/mL)</td> <td>A1</td> <td>407.45</td> <td>58</td> <td rowspan="4">A vs. B</td> <td rowspan="4">101.11</td> <td rowspan="4">94.73 - 107.93</td> <td rowspan="4">22</td> <td rowspan="4">23</td> </tr> <tr> <td>A2</td> <td>375.00</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>382.55</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>399.03</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">C_{trough} (ng/mL)</td> <td>A1</td> <td>49.21</td> <td>85</td> <td rowspan="4">A vs. B</td> <td rowspan="4">87.30</td> <td rowspan="4">81.05 - 94.02</td> <td rowspan="4">26</td> <td rowspan="4">29</td> </tr> <tr> <td>A2</td> <td>48.36</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>55.43</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>53.01</td> <td>69</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Fluctuation (%)</td> <td>A1</td> <td>216.34</td> <td>42</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>A2</td> <td>217.74</td> <td>37</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>206.63</td> <td>41</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>221.76</td> <td>53</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	TRT	Means		Contrast Ratio	90% CI		Intra-Sub CV(%) A-B	Intra-Sub CV(%) B2-B1	Arithmetic (CV%)	Geometric	Lower	Upper	<i>Based on Measured Data</i>									AUC_{tau} (ng·h/mL)	A1	4039.96	50	A vs. B	100.26	97.50 - 103.10	9	NA	A2	3731.46	48	B1	4039.24	48	B2	3774.66	47	C_{max} (ng/mL)	A1	407.45	58	A vs. B	101.11	94.73 - 107.93	22	23	A2	375.00	49	B1	382.55	43	B2	399.03	65	C_{trough} (ng/mL)	A1	49.21	85	A vs. B	87.30	81.05 - 94.02	26	29	A2	48.36	77	B1	55.43	77	B2	53.01	69	Fluctuation (%)	A1	216.34	42						A2	217.74	37						B1	206.63	41						B2	221.76	53					
Parameter	TRT			Means			Contrast Ratio	90% CI			Intra-Sub CV(%) A-B	Intra-Sub CV(%) B2-B1																																																																																																		
		Arithmetic (CV%)	Geometric	Lower	Upper																																																																																																									
<i>Based on Measured Data</i>																																																																																																														
AUC_{tau} (ng·h/mL)	A1	4039.96	50	A vs. B	100.26	97.50 - 103.10	9	NA																																																																																																						
	A2	3731.46	48																																																																																																											
	B1	4039.24	48																																																																																																											
	B2	3774.66	47																																																																																																											
C_{max} (ng/mL)	A1	407.45	58	A vs. B	101.11	94.73 - 107.93	22	23																																																																																																						
	A2	375.00	49																																																																																																											
	B1	382.55	43																																																																																																											
	B2	399.03	65																																																																																																											
C_{trough} (ng/mL)	A1	49.21	85	A vs. B	87.30	81.05 - 94.02	26	29																																																																																																						
	A2	48.36	77																																																																																																											
	B1	55.43	77																																																																																																											
	B2	53.01	69																																																																																																											
Fluctuation (%)	A1	216.34	42																																																																																																											
	A2	217.74	37																																																																																																											
	B1	206.63	41																																																																																																											
	B2	221.76	53																																																																																																											
21. Results of safety	<p>2010-2471:</p> <p>No serious AEs were reported during the conduct of this study. None of the AEs had a significant impact on the safety of the patients or on the integrity of the study results.</p>																																																																																																													

КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. 

<p>22. Conclusion (assessment)</p>	<p>2010-2471: The 90% confidence intervals of the relative mean plasma quetiapine AUC_{tau} and C_{max} of the test to reference products are within the 80.00-125.00% range. Therefore, the test product (Quetiapine 300 mg PR Tablets from Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) exhibited equivalent rate and extent of absorption to the reference product (Seroquel® XR 300 mg Tablets from AstraZeneca BV, Netherlands) in subjects with primary psychotic and/or bipolar disorder, at steady state, under fasting conditions.</p>
--	---

Applicant
(Registration
Certificate holder)

(signature)

diaktor *Algimantas Kupedys*

(surname, name, father's name)



КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. *[Signature]*

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 № 8
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Кветиксол XR 50 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг і 400 мг
2. Заявник	ЗАТ «Фармліга» (UAB "Farmlyga"), Литовська Республіка
3. Виробник	«Меркле ГмбХ» (Merckle GmbH) Граф-Арко-Штрассе 3, Ульм, Баден-Вюртемберг, 89079 (Graf-Arco-Str. 3, Ulm, Baden-Wuerttemberg, 89079)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Ця заявка стосується генеричного лікарського засобу. Таблетки
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	2010-2471 Реплікативне, порівняльне дослідження біодоступності багаторазових доз двох складів препарату Кветіапін таблетки пролонгованого вивільнення по 300 мг, в умовах прийому натщесерце у пацієнтів з первинним психічним та/або біполярним розладом.
6. Фаза клінічного випробування	2010-2471 Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	2010-2471: з 13.01.2011 р. по 13.02.2011 р.

Александр Т. Федор
Сергей Федор

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	2010-2471: Канада
9. Кількість досліджуваних	2010-2471: 34
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>2010-2471:</p> <p>Метою цього дослідження було оцінити порівняльну біодоступність між:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кветіапін таблетки пролонгованого вивільнення по 200 мг (Тева Фармасьютікал Воркс Прайвет Лімітед Кампані, Угорщина (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary)) • Сероквель Пролонг® таблетки по 200 мг (АстраЗенека ГмбХ, Німеччина (AstraZeneca GmbH, Germany)) після прийому багаторазових доз натщесерце у пацієнтів.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>2010-2471:</p> <p>Це було відкрите рандомізоване реплікативне перехресне дослідження багаторазових доз з чотирма періодами, двома послідовностями, двома схемами лікування для порівняння біодоступності двох складів кветіапіну таблеток по 300 мг, які вводились натщесерце суб'єктам чоловічої та жіночої статей з первинним психічним та/або біполярним розладом.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Суб'єкти були випадковим чином обрані для однієї з двох послідовностей дозування АВАВ або ВАВА в умовах застосування натщесерце. • Концентрації кветіапіну вимірювали за зразками, відібраними протягом 24-годинного інтервалу після введення дози у кожному періоді.
12. Основні критерії включення	<p>2010-2471:</p> <p>Популяція дослідження включала пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком 18 років та старше, з ІМТ від 18,5 до 35,0 кг/м², які були визнані здоровими на основі анамнезу, ЕКГ, лабораторного обстеження та фізичного обстеження. Суб'єктами, які мали право на участь, були пацієнти з шизофренією, шизоафективним розладом, шизофреніформним розладом або біполярним розладом.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>2010-2471:</p> <p>Кветіапін таблетки пролонгованого вивільнення по 300 мг; (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary)</p> <p>Серія №: 1930210</p> <p>Вміст діючої речовини: 101,7% заявленого вмісту</p>

Handwritten signature and date:
 11.11.2010

	<p>Дата виробництва: 02.2010 р. Доза: 300 мг (1 таблетка) Спосіб застосування: перорально натщесерце</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>2010-2471: Сероквель® XR таблетки по 300 мг (AstraZeneca BV, Netherlands) Серія №: GV770 Вміст діючої речовини: 102,1% заявленого вмісту Дата закінчення терміну придатності: 06.2013 р. Доза: 300 мг (1 таблетка) Спосіб застосування: перорально натщесерце</p>
15. Супутня терапія	2010-2471: дані відсутні
16. Критерії оцінки ефективності	<p>2010-2471: 90%-вий довірчий інтервал відносних середніх AUC_{tau} і C_{max} кветіапіну в плазмі при застосуванні тестового препарату відносно препарату порівняння знаходився в діапазоні 80,00-125,00%. Таким чином, тестовий препарат (Кветіапін таблетки пролонгованого вивільнення по 300 мг від компанії TEVA Pharmaceuticals Works Private Limited Company, Hungary) показав швидкість і ступінь абсорбції, еквівалентну препарату порівняння (Сероквель® XR таблетки по 300 мг від компанії AstraZeneca BV, Netherlands) у суб'єктів з первинним психічним та/або біполярним розладом у стані рівноваги за умов прийому натщесерце.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>2010-2471: Безпеку оцінювали на основі вимірювання основних показників життєдіяльності, ЕКГ, а також тяжкості і причинно-наслідкового зв'язку побічних реакцій, що виникали у суб'єктів, які приймали препарат.</p>
18. Статистичні методи	<p>2010-2471: Були розраховані описові статистичні показники для фармакокінетичних параметрів для кожного типу лікування. Три послідовні концентрації перед введенням дози протягом кожного періоду дослідження, C_{pd}, визначали, що концентрації в плазмі досягли стійкого стану перед днями фармакокінетичної оцінки. Дисперсійний аналіз (ANOVA) виконувався на основі логарифмічно-перетворених значень AUC_{tau}, C_{max}, C_{trough} і неперетворених флуктуаційних параметрів. Перевірялась значущість послідовності, періоду, типу лікування і суб'єкти, згруповані за фактором послідовності. Середні, розраховані методом найменших квадратів, різниці між середніми типів лікування, розрахованими методом найменших квадратів, і відповідні стандартні помилки цих різниць оцінювалися для логарифмічно-перетворених параметрів AUC_{tau}, C_{max} і</p>

Зусильно 7
Василь

Strough.
 На основі цих статистичних показників були розраховані співвідношення геометричних середніх для типів лікування і відповідні 90%-ві довірчі інтервали.
 AUC_{tau}
 90%-вий довірчий інтервал відносного середнього значення AUC_{tau} тестового препарату відносно препарату порівняння повинен бути в межах 80,00%-125,00%
 C_{max} Оскільки інтраіндивідуальна варіабельність для C_{max} препарату порівняння <30%, 90%-вий довірчий інтервал відносного середнього значення C_{max} тестового препарату відносно препарату порівняння повинен бути в межах 80,00%-125,00%.
 Дані щодо Strough були представлені лише для інформації.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

2010-2471:

- Тридцять чотири (34) суб'єкти прийняли дозу у Період 1 (23 у Групі 1 і 11 у Групі 2).
- Тридцять (30) суб'єктів завершило дослідження.
- Тридцять три (33) суб'єкти були включені у фармакокінетичний та статистичний аналізи.
- Суб'єкт 02 пройшов 3 Періоди дослідження, отримавши Терапію A1, B1 і A2.
- Суб'єкт 10 пройшов 2 Періоди дослідження, отримавши Терапію B1 і A1.
- Суб'єкт 29 пройшов 3 Періоди дослідження, отримавши Терапію B1, A1 і B2.
- Ці суб'єкти пройшли принаймні 2 періоди дослідження, включаючи принаймні 1 введення препарату порівняння, тому за протоколом, дані цих суб'єктів були включені у фармакокінетичний та статистичний аналізи.

20. Результати ефективності

2010-2471:
Аналіз: Кветіапін (A1 і B1: N=33/A2 і B2: N=31)

Параметр	TRT	Середнє		Контраст	Спів-відношення	90% ДІ		Інтра-інд. КВ(%) A-B	Інтра-інд. КВ(%) B2-B1	
		Ариф	(КВ%) Геометр.			Ниж	Вер			
<i>На основі вимірних даних</i>										
AUC _{tau} (нг*г/мл)	A1	4039,96	50	3507,39	А проти В	100,26	97,50	103,10	9	н/з
	A2	3731,46	48							
	B1	4039,24	48							
	B2	3774,66	47	3498,34						
C _{max} (нг/мл)	A1	407,45	58	346,38	А проти В	101,11	94,73	107,93	22	23
	A2	375,00	49							
	B1	382,55	43							
	B2	399,03	35	342,57						
Strough (нг/мл)	A1	49,21	85	37,70	А проти В	87,30	81,05	94,02	26	29
	A2	48,36	77							
	B1	55,43	77							
	B2	53,01	69	43,19						
Флуктуація (%)	A1	216,34	42							
	A2	217,74	37							
	B1	206,63	41							
	B2	221,76	53							

Handwritten signature and notes:
 Діє...
 Діє...

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 № 9 on
 clinical trial**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	Quetixol XR 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg and 400 mg
2. Applicant	UAB "Farmlyga", Republic of Lithuania
3. Manufacturer	Merckle GmbH Graf-Arco-Str. 3, Ulm, Baden-Wuerttemberg, 89079
4. Conducted studies:	yes
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic. Tablets
5. Full name of clinical	2010-2368 A Single-Dose, Partial Replicate, Comparative Bioequivalence Study of Two Formulations of Quetiapine 200 mg Prolonged-Release Tablets

КОПІЯ ВІДНА
 АНИШКО І.Г. *[Signature]*

trial, code number of clinical trial	under Fed Conditions.
6. Clinical trial phase	2010-2368 Phase I
7. Period of clinical trial conduction	2010-2368: Period 1: May 15, 2010 Period 2: May 22, 2010 Period 3: May 29, 2010
8. Countries where clinical trial has been conducted	2010-2368 : Canada
9. Number of enrolled population	2010-2368 : 60
10. Aim and secondary goals of clinical trial	2010-2368: The objective of this study was to evaluate the comparative bioavailability between: <ul style="list-style-type: none"> • Quetiapine 200 mg PR Tablets (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) and • Seroquel® XR 200 mg Tablets (AstraZeneca BV, Netherlands) after a single-dose in healthy subjects under fed conditions.
11. Design of clinical trial	2010-2368: This was an open-label, single-dose, randomized, three-period, three-sequence, two-treatment, partialreplicate, crossover study, designed to evaluate the comparative bioavailability between two formulations of quetiapine 200 mg prolonged-release tablets administered to healthy male and female subjects under fed conditions. <ul style="list-style-type: none"> • Subjects were randomly assigned to one of the three dosing sequences ABB, BAB and BBA under fed conditions. • Concentrations of quetiapine were measured from the samples collected over a 48-hour interval after dosing in each period. • Pharmacokinetic parameters: AUC_t, AUC_{inf}, C_{max}, T_{max}, Kel and Thalf were estimated based on plasma quetiapine levels for each subject included in the dataset.

КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. 

12. Main criteria for enrollment	<p>2010-2368: The study population included non-smoking, male and female volunteers 18 years of age or older, with a BMI from 21 to 30, who were judged to be healthy based on a medical history, ECG, laboratory evaluation and physical examination.</p>
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	<p>2010-2368: Quetiapine 200 mg PR Tablets (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) Lot No.: 1960210; Potency: 101.3% of label claim Manufacturing Date: 02/2010 Dose: Mode of Administration: 200 mg Oral under fed conditions</p>
14. Reference product, dose, method of administration, strength	<p>2010-2368: Seroquel® XR 200 mg Tablets (AstraZeneca BV, Netherlands) Lot No.: EW539; Potency: 101.3% of label claim Expiration Date: 08/2010 Dose: 200 mg Mode of Administration: Oral under fed conditions</p>
15. Concurrent therapy	<p>2010-2368: n.a.</p>
16. Criteria for efficiency assessment	<p>2010-2368: The 90% confidence intervals of the relative mean quetiapine AUC_t and C_{max} of the test to reference products are within the 80.00-125.00% bioequivalence range. Therefore, the test product (Quetiapine 200 mg PR Tablets from Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) exhibited equivalent rate and extent of absorption to the reference product (Seroquel® XR 200 mg Tablets from AstraZeneca BV, Netherlands) in healthy subjects after a single, oral dose, under fed conditions.</p>
17. Criteria for safety assessment	<p>2010-2368: Safety was assessed based on vital signs measurements, ECGs and on the severity and causality of adverse events experienced by subjects who underwent drug administration.</p>
18. Statistical methods	<p>2010-2368: Descriptive statistics were estimated for the pharmacokinetic parameters in each treatment. Analysis of variance (ANOVA) was applied to log-transformed AUC_t and C_{max} parameters. The significance of the sequence, period, treatment, and subject-within-sequence effects were tested. The least-squares means, the differences between the treatments least-squares means, and the corresponding standard errors of these differences were estimated for log-transformed AUC_t and C_{max} parameters. Based on these statistics, the ratios of the geometric means for treatments and the corresponding 90% confidence intervals were calculated.</p>

КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. 

19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)	<p>2010-2368:</p> <p>Sixty (60) subjects were dosed in Period 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fifty-six (56) subjects completed the study. • Fifty-nine (59) subjects were included in the pharmacokinetic and statistical analyses. o Subjects 03, 34 and 43 completed two periods of the study and were, therefore, included in the pharmacokinetic and statistical analyses. 																																																																																																																																																																																																	
20. Results of efficiency	<p>2010-2368:</p> <p>Analyte: Quetiapine (A: n = 57 / B1: n = 59 / B2: n = 58 /Replicate Measures for the Reference (B))</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th rowspan="2">TRT</th> <th colspan="2">Means</th> <th rowspan="2">Contrast Ratio</th> <th colspan="2">90% CI</th> <th colspan="2">Intra-Sub CV(%)</th> <th rowspan="2">Wider BE Range</th> </tr> <tr> <th>Arithmetic</th> <th>Geometric</th> <th>Lower</th> <th>Upper</th> <th>A-B</th> <th>B2-B1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="10"><i>Based on Measured Data</i></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">AUC_t (ng·h/mL)</td> <td>A</td> <td>2537.02</td> <td>39</td> <td>2370.12</td> <td rowspan="3">A vs. B</td> <td rowspan="3">101.20</td> <td rowspan="3">97.40</td> <td rowspan="3">-</td> <td rowspan="3">105.16</td> <td rowspan="3">14</td> <td rowspan="3">13</td> <td rowspan="3">N/A</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>2494.25</td> <td>36</td> <td>2341.92</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>2518.50</td> <td>36</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">C_{max} (ng/mL)</td> <td>A</td> <td>420.47</td> <td>41</td> <td>387.84</td> <td rowspan="3">A vs. B</td> <td rowspan="3">116.22</td> <td rowspan="3">108.41</td> <td rowspan="3">-</td> <td rowspan="3">124.60</td> <td rowspan="3">26</td> <td rowspan="3">25</td> <td rowspan="3">N/A</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>365.80</td> <td>49</td> <td>333.71</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>371.38</td> <td>46</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">AUC_{inf} (ng·h/mL)</td> <td>A</td> <td>2579.22</td> <td>39</td> <td>2413.87</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>2539.35</td> <td>35</td> <td>2387.93</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>2561.01</td> <td>35</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">T_{max} (h)</td> <td>A</td> <td>5.45</td> <td>29</td> <td></td> <td colspan="7" rowspan="3">B1 and B2 represent the first and second administration of treatment B, respectively.</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>5.92</td> <td>40</td> <td></td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>5.78</td> <td>36</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">K_{el} (1/h)</td> <td>A</td> <td>0.1378</td> <td>18</td> <td></td> <td colspan="7"></td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>0.1430</td> <td>21</td> <td></td> <td colspan="7"></td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>0.1319</td> <td>20</td> <td></td> <td colspan="7"></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">T_{half} (h)</td> <td>A</td> <td>5.18</td> <td>17</td> <td></td> <td colspan="7"></td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>5.05</td> <td>20</td> <td></td> <td colspan="7"></td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>5.49</td> <td>24</td> <td></td> <td colspan="7"></td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	TRT	Means		Contrast Ratio	90% CI		Intra-Sub CV(%)		Wider BE Range	Arithmetic	Geometric	Lower	Upper	A-B	B2-B1	<i>Based on Measured Data</i>										AUC _t (ng·h/mL)	A	2537.02	39	2370.12	A vs. B	101.20	97.40	-	105.16	14	13	N/A	B1	2494.25	36	2341.92	B2	2518.50	36		C _{max} (ng/mL)	A	420.47	41	387.84	A vs. B	116.22	108.41	-	124.60	26	25	N/A	B1	365.80	49	333.71	B2	371.38	46		AUC _{inf} (ng·h/mL)	A	2579.22	39	2413.87									B1	2539.35	35	2387.93									B2	2561.01	35										T _{max} (h)	A	5.45	29		B1 and B2 represent the first and second administration of treatment B, respectively.							B1	5.92	40		B2	5.78	36		K _{el} (1/h)	A	0.1378	18									B1	0.1430	21									B2	0.1319	20									T _{half} (h)	A	5.18	17									B1	5.05	20									B2	5.49	24								
Parameter	TRT			Means			Contrast Ratio	90% CI		Intra-Sub CV(%)		Wider BE Range																																																																																																																																																																																						
		Arithmetic	Geometric	Lower	Upper	A-B		B2-B1																																																																																																																																																																																										
<i>Based on Measured Data</i>																																																																																																																																																																																																		
AUC _t (ng·h/mL)	A	2537.02	39	2370.12	A vs. B	101.20	97.40	-	105.16	14	13	N/A																																																																																																																																																																																						
	B1	2494.25	36	2341.92																																																																																																																																																																																														
	B2	2518.50	36																																																																																																																																																																																															
C _{max} (ng/mL)	A	420.47	41	387.84	A vs. B	116.22	108.41	-	124.60	26	25	N/A																																																																																																																																																																																						
	B1	365.80	49	333.71																																																																																																																																																																																														
	B2	371.38	46																																																																																																																																																																																															
AUC _{inf} (ng·h/mL)	A	2579.22	39	2413.87																																																																																																																																																																																														
	B1	2539.35	35	2387.93																																																																																																																																																																																														
	B2	2561.01	35																																																																																																																																																																																															
T _{max} (h)	A	5.45	29		B1 and B2 represent the first and second administration of treatment B, respectively.																																																																																																																																																																																													
	B1	5.92	40																																																																																																																																																																																															
	B2	5.78	36																																																																																																																																																																																															
K _{el} (1/h)	A	0.1378	18																																																																																																																																																																																															
	B1	0.1430	21																																																																																																																																																																																															
	B2	0.1319	20																																																																																																																																																																																															
T _{half} (h)	A	5.18	17																																																																																																																																																																																															
	B1	5.05	20																																																																																																																																																																																															
	B2	5.49	24																																																																																																																																																																																															
21. Results of safety	<p>2010-2368:</p> <p>No serious AEs were reported during the conduct of this study. None of the AEs had a significant impact on the safety of the patients or on the integrity of the study results.</p>																																																																																																																																																																																																	
22. Conclusion (assessment)	<p>2010-2368:</p> <p>The 90% confidence intervals of the relative mean plasma quetiapine AUC_{tau} and C_{max} of the test to reference products are within the 80.00-125.00% range. Therefore, the test product (Quetiapine 200 mg PR Tablets from Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) exhibited equivalent rate and extent of absorption to the reference product (Seroquel® XR 200 mg Tablets from AstraZeneca BV, Netherlands) in subjects with primary psychotic and/or bipolar disorder, at steady state, under fasting conditions.</p>																																																																																																																																																																																																	

КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. 

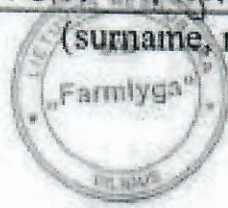
Applicant
(Registration
Certificate holder)



(signature)

director *Algimantas Kupstys*

(surname, name, father's name)



--	--

КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. *[Signature]*

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 № 9
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Кветиксол XR 50 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг і 400 мг
2. Заявник	ЗАТ «Фармліга» (UAB "Farmlyga"), Литовська Республіка
3. Виробник	«Меркле ГмбХ» (Merckle GmbH) Граф-Арко-Штрассе 3, Ульм, Баден-Вюртемберг, 89079 (Graf-Arco-Str. 3, Ulm, Baden-Wuerttemberg, 89079)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Ця заявка стосується генеричного лікарського засобу. Таблетки
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	2010-2368 Порівняльне дослідження біодоступності багаторазових доз двох складів препарату Кветіапін таблетки сповільненого вивільнення по 200 мг, в умовах прийому натщесерце
6. Фаза клінічного випробування	2010-2368 Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	2010-2368: Період 1: 15 травня 2010 року;

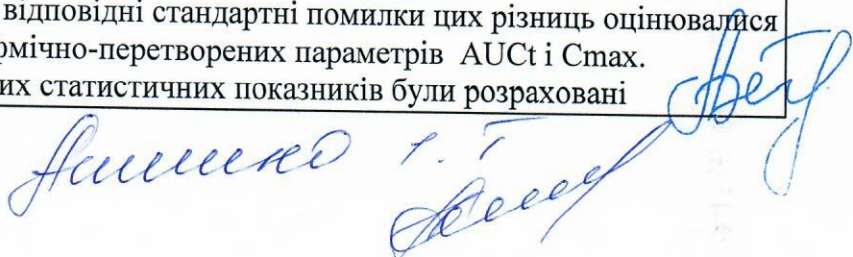
Александр Г. Т.
Скелес
Вей

	Період 2: 22 травня 2010 року; Період 3: 29 травня 2010 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	2010-2368: Канада
9. Кількість досліджуваних	2010-2368: 60
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	2010-2368: Метою цього дослідження було оцінити порівняльну біодоступність між препаратами: <ul style="list-style-type: none"> • Кветіапін таблетки пролонгованого вивільнення по 200 мг (Тева Фармасьютікал Воркс Прайвет Лімітед Кампані, Угорщина (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) і • Сероквель® XR таблетки по 200 мг (АстраЗенека БВ, Нідерланди (AstraZeneca BV, Netherlands)) після прийому одноразової дози після їди у здорових суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	2010-2368: Це було відкрите рандомізоване, частково реплікативне перехресне дослідження одноразової дози з трьома періодами, трьома послідовностями, двома схемами лікування для порівняння біодоступності двох складів кветіапіну таблеток пролонгованого вивільнення по 200 мг, які вводились після їди здоровим суб'єктам чоловічої та жіночої статей. <ul style="list-style-type: none"> • Суб'єкти були випадковим чином обрані для однієї з трьох послідовностей дозування АВВ, ВАВ і ВВА в умовах прийому після їди. • Концентрації кветіапіну вимірювали за зразками, відібраними протягом 48-годинного інтервалу після введення дози у кожному періоді. • Фармакокінетичні параметри: оцінювали AUC_t, AUC_{inf}, C_{max}, T_{max}, Kel і T_{half} на основі рівнів кветіапіну у плазмі кожного суб'єкта, включеного до набору даних.
12. Основні критерії включення	2010-2368: Популяція дослідження включала суб'єктів чоловічої та жіночої статі віком 18 років та старше, з ІМТ від 21 до 30, які не палили та були визнані здоровими на основі анамнезу, ЕКГ, лабораторного обстеження та фізичного обстеження.
13. Досліджуваний лікарський засіб,	2010-2368: Кветіапін таблетки пролонгованого вивільнення по 200 мг

Бей

Александр Т. Бей

спосіб застосування, сила дії	(Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) Серія №: 1960210; Вміст діючої речовини: 101,3% заявленого вмісту Дата виробництва: 02.2010 р. Доза: 200 мг Спосіб застосування: перорально після їди
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	2010-2368: Сероквель® XR таблетки по 200 мг (AstraZeneca BV, Netherlands) Серія №: EW539; Вміст діючої речовини: 101,3% заявленого вмісту Дата закінчення терміну придатності: 08.2010 р. Доза: 200 мг Спосіб застосування: перорально після їди
15. Супутня терапія	2010-2368: дані відсутні
16. Критерії оцінки ефективності	2010-2368: 90%-вий довірчий інтервал відносних середніх AUC _{tau} та C _{max} кветіапіну у плазмі при застосуванні тестового препарату відносно препарату порівняння повинен бути в межах 80,00%-125,00% діапазону біоеквівалентності. Таким чином, тестовий препарат (Кветіапін таблетки пролонгованого вивільнення по 200 мг від компанії TEVA Pharmaceuticals Works Private Limited Company, Hungary) показав швидкість і ступінь абсорбції, еквівалентну препарату порівняння (Сероквель® XR таблетки по 200 мг від компанії AstraZeneca BV, Netherlands) у здорових суб'єктів за умов прийому одноразової дози перорально після їди.
17. Критерії оцінки безпеки	2010-2368: Безпеку оцінювали на основі вимірювання основних показників життєдіяльності, ЕКГ, а також тяжкості і причинно-наслідкового зв'язку побічних реакцій, що виникали у суб'єктів, які приймали препарат.
18. Статистичні методи	2010-2368: Були розраховані описові статистичні показники для фармакокінетичних параметрів для кожного типу лікування. Дисперсійний аналіз (ANOVA) виконувався на основі логарифмічно-перетворених значень AUC _t і C _{max} . Перевірялась значущість послідовності, періоду, типу лікування і суб'єкти, згруповані за фактором послідовності. Середні, розраховані методом найменших квадратів, різниці між середніми типів лікування, розрахованими методом найменших квадратів, і відповідні стандартні помилки цих різниць оцінювалися для логарифмічно-перетворених параметрів AUC _t і C _{max} . На основі цих статистичних показників були розраховані



	співвідношення геометричних середніх для типів лікування і відповідні 90%-ві довірчі інтервали.																																																																																																																																																					
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>2010-2368:</p> <ul style="list-style-type: none"> Шістдесят (60) суб'єктів прийняли дозу у Період 1. П'ятдесят шість (56) суб'єктів завершили дослідження. П'ятдесят дев'ять (59) суб'єктів були включені у фармакокінетичний та статистичний аналізи. Суб'єкти 03, 34 та 43 пройшли 2 періоди дослідження, тому були включені у фармакокінетичний та статистичний аналізи. 																																																																																																																																																					
20. Результати ефективності	<p>2010-2368: Аналіз: Кветіапін (A: n=57 / B1: n=59 / B2: n=58 / Реплікативні критерії для препарату порівняння (B))</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр</th> <th rowspan="2">TRT</th> <th colspan="3">Середнє</th> <th rowspan="2">Контраст</th> <th rowspan="2">Співвідношення</th> <th colspan="2">90% ДІ</th> <th rowspan="2">Інтра-інд. КВ(%) A-B</th> <th rowspan="2">Інтра-інд. КВ(%) B2-B1</th> <th rowspan="2">Ширший діапазон БЕ</th> </tr> <tr> <th>Ариф.</th> <th>КВ(%)</th> <th>Геометр.</th> <th>Ниж</th> <th>Вер</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="12"><i>На основі вимірянних даних</i></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">AUC_{tau} (нг*г/мл)</td> <td>A</td> <td>2537,02</td> <td>39</td> <td>2370,12</td> <td rowspan="3">A проти B</td> <td rowspan="3">101,20</td> <td colspan="2" rowspan="3">97,40 - 105,16</td> <td rowspan="3">14</td> <td rowspan="3">13</td> <td rowspan="3">н/з</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>2494,25</td> <td>36</td> <td rowspan="2">2341,92</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>2518,50</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">C_{max} (нг/мл)</td> <td>A</td> <td>420,47</td> <td>41</td> <td>387,84</td> <td rowspan="3">A проти B</td> <td rowspan="3">116,22</td> <td colspan="2" rowspan="3">108,41 - 124,60</td> <td rowspan="3">26</td> <td rowspan="3">25</td> <td rowspan="3">н/з</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>365,80</td> <td>49</td> <td rowspan="2">333,71</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>371,38</td> <td>46</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">AUC_{inf} (нг*г/мл)</td> <td>A</td> <td>2579,22</td> <td>39</td> <td>2413,87</td> <td colspan="6" rowspan="3">B1 і B2 представляють перше і друге застосування лікування відповідно</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>2539,35</td> <td>35</td> <td rowspan="2">2387,93</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>2561,01</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">T_{max} (год)</td> <td>A</td> <td>5,45</td> <td>29</td> <td colspan="8" rowspan="3">B1 і B2 представляють перше і друге застосування лікування відповідно</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>5,92</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>5,78</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">K_{el} (л/год)</td> <td>A</td> <td>0,1378</td> <td>18</td> <td colspan="8" rowspan="3">B1 і B2 представляють перше і друге застосування лікування відповідно</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>0,1430</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>0,1319</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">T_{half} (год)</td> <td>A</td> <td>5,18</td> <td>17</td> <td colspan="8" rowspan="3">B1 і B2 представляють перше і друге застосування лікування відповідно</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>5,05</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>5,49</td> <td>24</td> </tr> </tbody> </table>											Параметр	TRT	Середнє			Контраст	Співвідношення	90% ДІ		Інтра-інд. КВ(%) A-B	Інтра-інд. КВ(%) B2-B1	Ширший діапазон БЕ	Ариф.	КВ(%)	Геометр.	Ниж	Вер	<i>На основі вимірянних даних</i>												AUC _{tau} (нг*г/мл)	A	2537,02	39	2370,12	A проти B	101,20	97,40 - 105,16		14	13	н/з	B1	2494,25	36	2341,92	B2	2518,50	36	C _{max} (нг/мл)	A	420,47	41	387,84	A проти B	116,22	108,41 - 124,60		26	25	н/з	B1	365,80	49	333,71	B2	371,38	46	AUC _{inf} (нг*г/мл)	A	2579,22	39	2413,87	B1 і B2 представляють перше і друге застосування лікування відповідно						B1	2539,35	35	2387,93	B2	2561,01	35	T _{max} (год)	A	5,45	29	B1 і B2 представляють перше і друге застосування лікування відповідно								B1	5,92	40	B2	5,78	36	K _{el} (л/год)	A	0,1378	18	B1 і B2 представляють перше і друге застосування лікування відповідно								B1	0,1430	21	B2	0,1319	20	T _{half} (год)	A	5,18	17	B1 і B2 представляють перше і друге застосування лікування відповідно								B1	5,05	20	B2	5,49	24
Параметр	TRT	Середнє			Контраст	Співвідношення	90% ДІ		Інтра-інд. КВ(%) A-B	Інтра-інд. КВ(%) B2-B1	Ширший діапазон БЕ																																																																																																																																											
		Ариф.	КВ(%)	Геометр.			Ниж	Вер																																																																																																																																														
<i>На основі вимірянних даних</i>																																																																																																																																																						
AUC _{tau} (нг*г/мл)	A	2537,02	39	2370,12	A проти B	101,20	97,40 - 105,16		14	13	н/з																																																																																																																																											
	B1	2494,25	36	2341,92																																																																																																																																																		
	B2	2518,50	36																																																																																																																																																			
C _{max} (нг/мл)	A	420,47	41	387,84	A проти B	116,22	108,41 - 124,60		26	25	н/з																																																																																																																																											
	B1	365,80	49	333,71																																																																																																																																																		
	B2	371,38	46																																																																																																																																																			
AUC _{inf} (нг*г/мл)	A	2579,22	39	2413,87	B1 і B2 представляють перше і друге застосування лікування відповідно																																																																																																																																																	
	B1	2539,35	35	2387,93																																																																																																																																																		
	B2	2561,01	35																																																																																																																																																			
T _{max} (год)	A	5,45	29	B1 і B2 представляють перше і друге застосування лікування відповідно																																																																																																																																																		
	B1	5,92	40																																																																																																																																																			
	B2	5,78	36																																																																																																																																																			
K _{el} (л/год)	A	0,1378	18	B1 і B2 представляють перше і друге застосування лікування відповідно																																																																																																																																																		
	B1	0,1430	21																																																																																																																																																			
	B2	0,1319	20																																																																																																																																																			
T _{half} (год)	A	5,18	17	B1 і B2 представляють перше і друге застосування лікування відповідно																																																																																																																																																		
	B1	5,05	20																																																																																																																																																			
	B2	5,49	24																																																																																																																																																			
21. Результати безпеки	<p>2010-2368: Протягом проведення цього дослідження не було відмічено серйозних ПР. Жодна з ПР не мала значного впливу на безпеку суб'єктів або на цілісність результатів дослідження.</p>																																																																																																																																																					
22. Висновок (заключення)	<p>2010-2368: 90%-вий довірчий інтервал відносних середніх AUC_{tau} і C_{max} кветіапіну в плазмі при застосуванні тестового препарату відносно препарату порівняння знаходився в діапазоні 80,00-125,00%. Таким чином, тестовий препарат (Кветіапін таблетки пролонгованого вивільнення по 200 мг від компанії Teva Pharmaceuticals Works Private Limited Company, Hungary) показав швидкість і ступінь абсорбції, еквівалентну препарату порівняння (Сероквель® XR таблетки по 200 мг від компанії AstraZeneca BV, Netherlands) у суб'єктів з первинним психічним та/або біполярним розладом у стані рівноваги за умов прийому натщесерце.</p>																																																																																																																																																					

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

/підпис/
(підпис)
Директор /Алгімантас Купстис/

Алгімантас Купстис

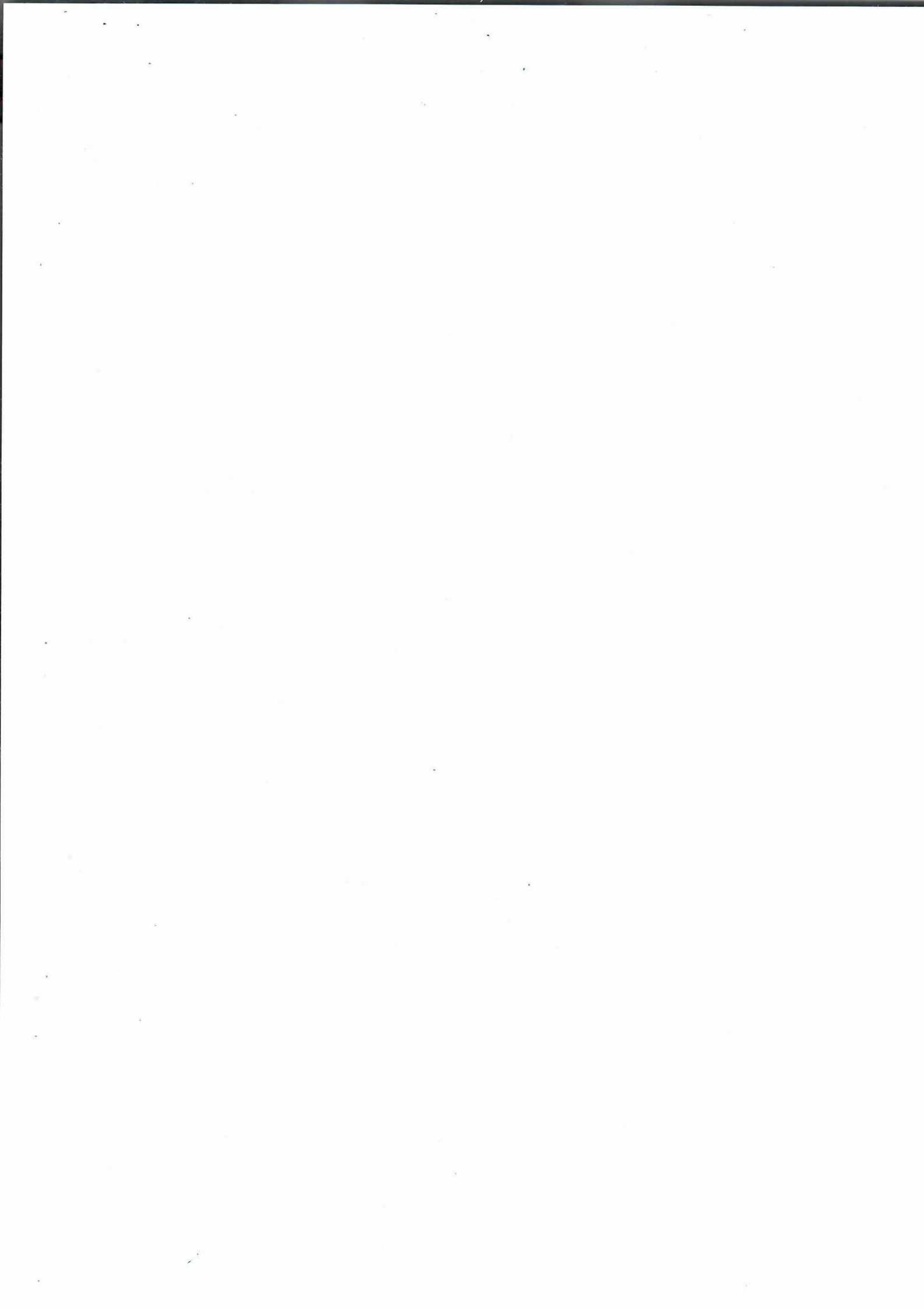
(П. І. Б.)

/печатка/ ЗАТ «Фармліга», Республіка Литва

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною

Анненко Р. П.
Бегларян Ануш Арутюнівна

Бегларян Ануш Арутюнівна



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 № 11
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Кветиксол XR 50 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг і 400 мг
2. Заявник	ЗАТ «Фармліга» (UAB "Farmlyga"), Литовська Республіка
3. Виробник	«Меркле ГмбХ» (Merckle GmbH) Граф-Арко-Штрассе 3, Ульм, Баден-Вюртемберг, 89079 (Graf-Arco-Str. 3, Ulm, Baden-Wuerttemberg, 89079)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Ця заявка стосується генеричного лікарського засобу. Таблетки
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	2010-2343 Частково реплікативне, порівняльне дослідження біодоступності одноразової дози двох складів препарату Кветіапін таблетки пролонгованого вивільнення по 50 мг в умовах прийому після їди.
6. Фаза клінічного випробування	2010-2343 Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	2010-2343: з 13.03.2010 р. по 28.03.2010 р.



Лисенко Т.Т.
Фелл

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	2010-2343: Канада
9. Кількість досліджуваних	2010-2343: 60
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>2010-2343:</p> <p>Метою цього дослідження було оцінити порівняльну біодоступність між препаратами:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Кветіапін таблетки пролонгованого вивільнення по 50 мг (Тева Фармасьютікал Воркс Прайвет Лімітед Кампані, Угорщина (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary)) i - Сероквель® XR таблетки по 50 мг (АстраЗенека БВ, Нідерланди (AstraZeneca BV, Netherlands)) після прийому одноразової дози після їди у здорових суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>2010-2343:</p> <p>Це було відкрите рандомізоване, частково реплікативне перехресне дослідження одноразової дози з трьома періодами, трьома послідовностями, двома схемами лікування для порівняння біодоступності двох складів кветіапіну таблеток пролонгованого вивільнення по 50 мг, які вводились після їди здоровим суб'єктам чоловічої та жіночої статей.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Суб'єкти були випадковим чином обрані для однієї з трьох послідовностей дозування АВВ, ВАВ і ВВА в умовах прийому після їди. - Концентрації кветіапіну вимірювали за зразками, відібраними протягом 36-годинного інтервалу після введення дози у кожному періоді. - Фармакокінетичні параметри: оцінювали AUC_t, AUC_{inf}, C_{max}, T_{max}, Kel і T_{half} на основі рівнів кветіапіну у плазмі кожного суб'єкта, включеного до набору даних.
12. Основні критерії включення	<p>2010-2343:</p> <p>Популяція дослідження включала суб'єктів чоловічої та жіночої статі віком 18 років та старше, з ІМТ від 18,5 до 30,0, які не палили та були визнані здоровими на основі анамнезу, ЕКГ, лабораторного обстеження та фізичного обстеження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>2010-2343:</p> <p>Кветіапін таблетки пролонгованого вивільнення по 50 мг (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) Серія №: 1840110</p>

Вез

Александр Т. П.
Вез

	<p>Вміст діючої речовини: 102,4% заявленого вмісту Дата виробництва: 01.2010 р. Доза: 50 мг Спосіб застосування: перорально після їди</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>2010-2343: Сероквель® XR таблетки по 50 мг (AstraZeneca BV, Netherlands) Серія №: EX241 Вміст діючої речовини: 105,4% заявленого вмісту Дата закінчення терміну придатності: 08.2010 р. Доза: 50 мг Спосіб застосування: перорально після їди</p>
15. Супутня терапія	2010-2343: дані відсутні
16. Критерії оцінки ефективності	<p>2010-2343: На основі логарифмічно перетворених параметрів для оцінки біоеквівалентності між тестовим препаратом і препаратом порівняння використовували наступні критерії: AUC _90%-вий довірчий інтервал відносних середніх AUCt при застосуванні тестового препарату відносно препарату порівняння повинен бути в межах 80,00%-125,00% та Стах _Оскільки інтраіндивідуальна варіабельність для Стах препарату порівняння _30%, 90%-вий довірчий інтервал відносного середнього значення Стах тестового препарату відносно препарату порівняння повинен бути в межах 80,00%-125,00%. Безпека: Безпеку оцінювали на основі вимірювання основних показників життєдіяльності, тяжкості і причинно-наслідкового зв'язку побічних реакцій, що виникали у суб'єктів, які приймали препарат.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>2010-2343: Безпеку оцінювали на основі вимірювання основних показників життєдіяльності, ЕКГ, а також тяжкості і причинно-наслідкового зв'язку побічних реакцій, що виникали у суб'єктів, які приймали препарат.</p>
18. Статистичні методи	<p>2010-2343: Були розраховані описові статистичні показники для фармакокінетичних параметрів для кожного типу лікування. Дисперсійний аналіз (ANOVA) виконувався на основі логарифмічно-перетворених значень AUCt і Стах. Перевірялась значущість послідовності, періоду, типу лікування і суб'єкти, згруповані за фактором послідовності. Середні, розраховані методом найменших квадратів, різниці між середніми типів лікування, розрахованими методом найменших квадратів, і відповідні стандартні помилки цих різниць оцінювалися</p>

Везу
Джессика Т.Т.
Везу

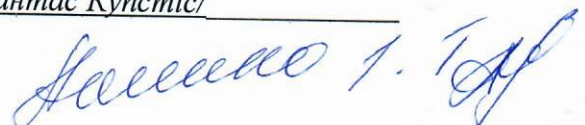
	для логарифмічно-перетворених параметрів AUCt і Cmax. На основі цих статистичних показників були розраховані співвідношення геометричних середніх для типів лікування і відповідні 90%-ві довірчі інтервали.																																																																																																																																							
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	2010-2343: Шістдесят (60) суб'єктів прийняли дозу у Період 1. П'ятдесят вісім (58) суб'єктів завершили дослідження та були включені у фармакокінетичний та статистичний аналізи.																																																																																																																																							
20. Результати ефективності	<p>2010-2343: Аналіз: Кветіапін (N=58)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр</th> <th rowspan="2">TRT</th> <th colspan="3">Середнє</th> <th rowspan="2">Контраст</th> <th rowspan="2">Співвідношення</th> <th colspan="2">90% ДІ</th> <th rowspan="2">Інтра-інд. КВ(%) A-B</th> <th rowspan="2">Інтра-інд. КВ(%) B2-B1</th> <th rowspan="2">Ширший діапазон БЕ</th> </tr> <tr> <th>Ариф.</th> <th>(КВ%)</th> <th>Геометр.</th> <th>Ниж</th> <th>Вер</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="12"><i>На основі вимірних даних</i></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">AUC_{0-∞} (нг*г/мл)</td> <td>A</td> <td>606,85</td> <td>(36)</td> <td></td> <td rowspan="3">А проти В</td> <td rowspan="3">100,93</td> <td rowspan="3">97,50 - 104,49</td> <td rowspan="3">13</td> <td rowspan="3">13</td> <td rowspan="3">н/з</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>588,15</td> <td>(37)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>612,22</td> <td>(36)</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Cmax (нг/мл)</td> <td>A</td> <td>96,96</td> <td>(53)</td> <td></td> <td rowspan="3">А проти В</td> <td rowspan="3">101,89</td> <td rowspan="3">96,00 - 108,15</td> <td rowspan="3">23</td> <td rowspan="3">21</td> <td rowspan="3">н/з</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>89,29</td> <td>(40)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>97,37</td> <td>(52)</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">AUC_{inf} (нг*г/мл)</td> <td>A</td> <td>625,46</td> <td>(35)</td> <td rowspan="12">B1 і B2 представляють перше і друге застосування лікування відповідно</td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>604,97</td> <td>(36)</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>630,24</td> <td>(35)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Tmax (год)</td> <td>A</td> <td>5,36</td> <td>(26)</td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>5,38</td> <td>(29)</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>5,22</td> <td>(33)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Kel (л/год)</td> <td>A</td> <td>0,1334</td> <td>(16)</td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>0,1392</td> <td>(19)</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>0,1348</td> <td>(16)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">T_{1/2} (год)</td> <td>A</td> <td>5,35</td> <td>(18)</td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>5,13</td> <td>(17)</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>5,27</td> <td>(16)</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр	TRT	Середнє			Контраст	Співвідношення	90% ДІ		Інтра-інд. КВ(%) A-B	Інтра-інд. КВ(%) B2-B1	Ширший діапазон БЕ	Ариф.	(КВ%)	Геометр.	Ниж	Вер	<i>На основі вимірних даних</i>												AUC _{0-∞} (нг*г/мл)	A	606,85	(36)		А проти В	100,93	97,50 - 104,49	13	13	н/з	B1	588,15	(37)		B2	612,22	(36)		Cmax (нг/мл)	A	96,96	(53)		А проти В	101,89	96,00 - 108,15	23	21	н/з	B1	89,29	(40)		B2	97,37	(52)		AUC _{inf} (нг*г/мл)	A	625,46	(35)	B1 і B2 представляють перше і друге застосування лікування відповідно							B1	604,97	(36)	B2	630,24	(35)	Tmax (год)	A	5,36	(26)								B1	5,38	(29)	B2	5,22	(33)	Kel (л/год)	A	0,1334	(16)								B1	0,1392	(19)	B2	0,1348	(16)	T _{1/2} (год)	A	5,35	(18)								B1	5,13	(17)	B2	5,27	(16)
Параметр	TRT			Середнє					Контраст	Співвідношення				90% ДІ		Інтра-інд. КВ(%) A-B	Інтра-інд. КВ(%) B2-B1	Ширший діапазон БЕ																																																																																																																						
		Ариф.	(КВ%)	Геометр.	Ниж	Вер																																																																																																																																		
<i>На основі вимірних даних</i>																																																																																																																																								
AUC _{0-∞} (нг*г/мл)	A	606,85	(36)		А проти В	100,93	97,50 - 104,49	13	13	н/з																																																																																																																														
	B1	588,15	(37)																																																																																																																																					
	B2	612,22	(36)																																																																																																																																					
Cmax (нг/мл)	A	96,96	(53)		А проти В	101,89	96,00 - 108,15	23	21	н/з																																																																																																																														
	B1	89,29	(40)																																																																																																																																					
	B2	97,37	(52)																																																																																																																																					
AUC _{inf} (нг*г/мл)	A	625,46	(35)	B1 і B2 представляють перше і друге застосування лікування відповідно																																																																																																																																				
	B1	604,97	(36)																																																																																																																																					
	B2	630,24	(35)																																																																																																																																					
Tmax (год)	A	5,36	(26)																																																																																																																																					
	B1	5,38	(29)																																																																																																																																					
	B2	5,22	(33)																																																																																																																																					
Kel (л/год)	A	0,1334	(16)																																																																																																																																					
	B1	0,1392	(19)																																																																																																																																					
	B2	0,1348	(16)																																																																																																																																					
T _{1/2} (год)	A	5,35	(18)																																																																																																																																					
	B1	5,13	(17)																																																																																																																																					
	B2	5,27	(16)																																																																																																																																					
21. Результати безпеки	2010-2343: Протягом проведення цього дослідження не було відмічено серйозних ПР. Жодна з ПР не мала значного впливу на безпеку суб'єктів або на цілісність результатів дослідження.																																																																																																																																							
22. Висновок (заключення)	2010-2343: 90%-вий довірчий інтервал відносних середніх AUCt і Cmax кветіапіну в плазмі при застосуванні тестового препарату відносно препарату порівняння знаходився в діапазоні 80,00-125,00%. Таким чином, тестовий препарат (Кветіапін таблетки пролонгованого вивільнення по 50 мг від компанії Teva Pharmaceuticals Works Private Limited Company, Hungary) показав швидкість і ступінь абсорбції, еквівалентну препарату порівняння (Сероквель® XR таблетки по 50 мг від компанії AstraZeneca BV, Netherlands) у здорових субектів після прийому одноразової дози перорально після їди.																																																																																																																																							

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/

(підпис)

Директор /Алгімантас Купстис/

(П. І. Б.)

/печатка/ ЗАТ «Фармліга», Республіка Литва

Димко Т.Б.
Димко

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною

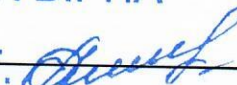
Бег

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 № 11
on clinical trial**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	Quetixol XR 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg and 400 mg
2. Applicant	UAB "Farmlyga", Republic of Lithuania
3. Manufacturer	Merckle GmbH Graf-Arco-Str. 3, Ulm, Baden-Wuerttemberg, 89079
4. Conducted studies:	yes
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic. Tablets
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	2010-2343 A Single-Dose, Partial Replicate, Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Quetiapine 50 mg Prolonged-Release Tablets under Fed Conditions
6. Clinical trial phase	2010-2343 Phase I
7. Period of clinical trial conduction	2010-2343: 13.03.2010 – 28.03.2010

КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. 

8. Countries where clinical trial has been conducted	2010-2343: Canada
9. Number of enrolled population	2010-2343: 60
10. Aim and secondary goals of clinical trial	<p>2010-2343: The objective of this study was to evaluate the comparative bioavailability between: _ Quetiapine 50 mg PR Tablets (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) and _ Seroquel® XR 50 mg Tablets (AstraZeneca BV, Netherlands) after a single-dose in healthy subjects under fed conditions.</p>
11. Design of clinical trial	<p>2010-2343: This was an open-label, single-dose, randomized, three-period, three-sequence, two-treatment, partial replicate, crossover study, designed to evaluate the comparative bioavailability of two formulations of quetiapine 50 mg prolonged-release tablets administered to healthy male and female subjects under fed conditions. _ Subjects were randomly assigned to one of the three dosing sequences ABB, BAB, or BBA under fed conditions. _ Concentrations of quetiapine were measured from the samples collected over a 36-hour interval after dosing in each period. _ Pharmacokinetic parameters: AUC_t, AUC_{inf}, C_{max}, T_{max}, K_{el}, and T_{1/2} were estimated based on plasma quetiapine levels for each subject included in the data set.</p>
12. Main criteria for enrollment	<p>2010-2343: The study population included non-smoking, male and female volunteers 18 years of age or older, with a BMI from 18.5 to 30.0, who were judged to be healthy based on a medical history, ECG, laboratory evaluation and physical examination.</p>
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	<p>2010-2343: Quetiapine 50 mg PR Tablets (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) Lot No.: 1840110 Potency: 102.4% of label claim Manufacturing Date: 01/2010 Dose: 50 mg Mode of Administration: Oral under fed conditions</p>

КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. 

14. Reference product, dose, method of administration, strength	2010-2343: Seroquel® XR 50 mg Tablets (AstraZeneca BV, Netherlands) Lot No.: EX241 Potency: 105.4% of label claim Expiration Date: 08/2010 Dose: 50 mg Mode of Administration: Oral under fed conditions
15. Concurrent therapy	2010-2343: n.a.
16. Criteria for efficiency assessment	2010-2343: Based on the log-transformed parameters, the following criteria were used to evaluate the bioequivalence between the test and reference products: AUC _ The 90% confidence interval of the relative mean AUC _t of the test to reference products should be between 80.00 – 125.00% and C _{max} _ Since the within-subject variability for C _{max} of the reference product was _30%, the 90% confidence interval of the relative mean C _{max} of the test to reference products should be between 80.00 – 125.00%. Safety: Safety was assessed based on vital signs measurements and on the severity and causality of adverse events experienced by subjects who underwent drug administration.
17. Criteria for safety assessment	2010-2343: Safety was assessed based on vital signs measurements, ECGs and on the severity and causality of adverse events experienced by subjects who underwent drug administration.
18. Statistical methods	2010-2343: Descriptive statistics were estimated for the pharmacokinetic parameters in each treatment. Analysis of variance (ANOVA) was applied to log-transformed AUC _t and C _{max} parameters. The significance of the sequence, period, treatment, and subject-within-sequence effects were tested. The least-squares means, the differences between the treatments least-squares means, and the corresponding standard errors of these differences were estimated for log-transformed AUC _t and C _{max} parameters. Based on these statistics, the ratios of the geometric means for treatments and the corresponding 90% confidence intervals were calculated.
19. Demographic indicators of the investigated population	2010-2343: Sixty (60) subjects were dosed in Period 1. _ Fifty-eight (58) subjects completed the study and are included in the pharmacokinetic and statistical

КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. *[Signature]*

(gender, age, race, etc.)	analyses.																																																																																																																																																		
20. Results of efficiency	<p>2010-2343:</p> <p>Analyte: Quetiapine (N = 58)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th rowspan="2">TRT</th> <th colspan="2">Means</th> <th rowspan="2">Contrast</th> <th rowspan="2">Ratio</th> <th colspan="2">90% CI</th> <th rowspan="2">Intra-Sub CV(%) A-B</th> <th rowspan="2">Intra-Sub CV(%) B2-B1</th> <th rowspan="2">Wider BE Range</th> </tr> <tr> <th>Arithmetic</th> <th>(CV%) Geometric</th> <th>Lower</th> <th>Upper</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="11"><i>Based on Measured Data</i></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">AUCt (ng*h/mL)</td> <td>A</td> <td>606.85</td> <td>(36)</td> <td>568.15</td> <td rowspan="3">A vs. B</td> <td rowspan="3">100.93</td> <td rowspan="3">97.50 -</td> <td rowspan="3">104.49</td> <td rowspan="3">13</td> <td rowspan="3">13</td> <td rowspan="3">N/A</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>588.15</td> <td>(37)</td> <td>562.89</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>612.22</td> <td>(36)</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Cmax (ng/mL)</td> <td>A</td> <td>96.96</td> <td>(53)</td> <td>87.13</td> <td rowspan="3">A vs. B</td> <td rowspan="3">101.89</td> <td rowspan="3">96.00 -</td> <td rowspan="3">108.15</td> <td rowspan="3">23</td> <td rowspan="3">21</td> <td rowspan="3">N/A</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>89.29</td> <td>(40)</td> <td>85.51</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>97.37</td> <td>(52)</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">AUCinf (ng*h/mL)</td> <td>A</td> <td>625.46</td> <td>(35)</td> <td></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>604.97</td> <td>(36)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>630.24</td> <td>(35)</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Tmax (h)</td> <td>A</td> <td>5.36</td> <td>(26)</td> <td></td> <td rowspan="3">B1 and B2 represent the first and second administration of treatment B, respectively.</td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>5.38</td> <td>(29)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>5.22</td> <td>(33)</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Kel (1/h)</td> <td>A</td> <td>0.1334</td> <td>(16)</td> <td></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>0.1392</td> <td>(19)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>0.1348</td> <td>(16)</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Thalf (h)</td> <td>A</td> <td>5.35</td> <td>(18)</td> <td></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3"></td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>5.13</td> <td>(17)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>5.27</td> <td>(16)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	TRT	Means		Contrast	Ratio	90% CI		Intra-Sub CV(%) A-B	Intra-Sub CV(%) B2-B1	Wider BE Range	Arithmetic	(CV%) Geometric	Lower	Upper	<i>Based on Measured Data</i>											AUCt (ng*h/mL)	A	606.85	(36)	568.15	A vs. B	100.93	97.50 -	104.49	13	13	N/A	B1	588.15	(37)	562.89	B2	612.22	(36)		Cmax (ng/mL)	A	96.96	(53)	87.13	A vs. B	101.89	96.00 -	108.15	23	21	N/A	B1	89.29	(40)	85.51	B2	97.37	(52)		AUCinf (ng*h/mL)	A	625.46	(35)									B1	604.97	(36)		B2	630.24	(35)		Tmax (h)	A	5.36	(26)		B1 and B2 represent the first and second administration of treatment B, respectively.							B1	5.38	(29)		B2	5.22	(33)		Kel (1/h)	A	0.1334	(16)									B1	0.1392	(19)		B2	0.1348	(16)		Thalf (h)	A	5.35	(18)									B1	5.13	(17)		B2	5.27	(16)	
Parameter	TRT			Means				Contrast	Ratio				90% CI		Intra-Sub CV(%) A-B	Intra-Sub CV(%) B2-B1	Wider BE Range																																																																																																																																		
		Arithmetic	(CV%) Geometric	Lower	Upper																																																																																																																																														
<i>Based on Measured Data</i>																																																																																																																																																			
AUCt (ng*h/mL)	A	606.85	(36)	568.15	A vs. B	100.93	97.50 -	104.49	13	13	N/A																																																																																																																																								
	B1	588.15	(37)	562.89																																																																																																																																															
	B2	612.22	(36)																																																																																																																																																
Cmax (ng/mL)	A	96.96	(53)	87.13	A vs. B	101.89	96.00 -	108.15	23	21	N/A																																																																																																																																								
	B1	89.29	(40)	85.51																																																																																																																																															
	B2	97.37	(52)																																																																																																																																																
AUCinf (ng*h/mL)	A	625.46	(35)																																																																																																																																																
	B1	604.97	(36)																																																																																																																																																
	B2	630.24	(35)																																																																																																																																																
Tmax (h)	A	5.36	(26)		B1 and B2 represent the first and second administration of treatment B, respectively.																																																																																																																																														
	B1	5.38	(29)																																																																																																																																																
	B2	5.22	(33)																																																																																																																																																
Kel (1/h)	A	0.1334	(16)																																																																																																																																																
	B1	0.1392	(19)																																																																																																																																																
	B2	0.1348	(16)																																																																																																																																																
Thalf (h)	A	5.35	(18)																																																																																																																																																
	B1	5.13	(17)																																																																																																																																																
	B2	5.27	(16)																																																																																																																																																
21. Results of safety	<p>2010-2343:</p> <p>No serious AEs were reported during the conduct of this study. None of the AEs had a significant impact on the safety of the patients or on the integrity of the study results.</p>																																																																																																																																																		
22. Conclusion (assessment)	<p>2010-2343:</p> <p>The 90% confidence intervals of the relative mean plasma quetiapine AUCt and Cmax of the test to reference products are within the 80.00 -125.00% range. Therefore, the test product (Quetiapine 50 mg PR Tablets from Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hungary) exhibited equivalent rate and extent of absorption to the reference product (Seroquel® XR 50 mg Tablets from AstraZeneca BV, Netherlands) in healthy subjects after a single, oral dose, under</p>																																																																																																																																																		

КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. 

fed conditions.

Applicant
(Registration
Certificate holder)



(signature)

director Algimantas Kupstys

(surname, name, father's name)



КОПІЯ ВІРНА

АНИШКО І.Г. 

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):	Quetixol 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg and 400 mg
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic.
2) conducted studies	<p>NO</p> <p>This is an application for an 'abridged' medicinal product made in accordance with Article 10(1) of Directive 2001/83/EC (as amended by Directive 2004/27/EC) and therefore contains no new clinical or preclinical data, other than supporting literature where necessary, in accordance with the provisions of the article.</p>
2. Pharmacology:	NA
1) primary pharmacodynamics	NA

*Kou's bifuo
 Amuroko 7. 5
 [Signature]*

2) secondary pharmacodynamics	NA
3) safety pharmacology	NA
4) pharmacodynamic interactions	NA
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	Yes
2) absorption	NA
3) distribution	NA
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
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 application is for 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg and 400 mg prolonged-release tablets of quetiapine fumarate, which is the generic version of the reference product containing the same active ingredient, marketed as Seroquel XR by AstraZeneca. Quetiapine was first

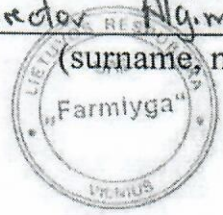
	marketed in the Community under the brand Seroquel by AstraZeneca on 27/04/1998 and as such has been authorised in the Community for a period exceeding 10 years.
--	---

Applicant
(Registration
Certificate holder)



(signature)

director 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):	Сероквель XR [Seroquel XR] 50 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг і 400 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Це заявка на генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	НІ Це заявка на «скорочений» лікарський засіб, який був виготовлений відповідно до статті 10(1) Директиви 2001/83/ЄС (із змінами, внесеними Директивою 2004/27/ЄС), і тому не містить жодних нових клінічних чи доклінічних даних, окрім допоміжної літератури, де це необхідно, відповідно до положень статті.
2. Фармакологія:	Дані відсутні
1) первинна фармакодинаміка	Дані відсутні
2) вторинна фармакодинаміка	Дані відсутні
3) фармакологія безпеки	Дані відсутні
4) фармакодинамічні взаємодії	Дані відсутні
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Так
2) всмоктування	Дані відсутні

*Зерекмар досліджений
Андрієм Г. І. Свєт*

3) розподіл	Дані відсутні
4) метаболізм	Дані відсутні
5) виведення	Дані відсутні
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дані відсутні
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дані відсутні
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Дані відсутні
2) токсичність у разі повторних введень	Дані відсутні
3) генотоксичність: in vitro	Дані відсутні
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Дані відсутні
4) канцерогенність:	Дані відсутні
довгострокові дослідження	Дані відсутні
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дані відсутні
додаткові дослідження	Дані відсутні
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дані відсутні
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Дані відсутні
ембріотоксичність	Дані відсутні
пренатальна і постнатальна токсичність	Дані відсутні
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена	Дані відсутні

Додаток 1
1

CERTIFICATE OF COMPLIANCE
for plasma master file

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):	Seroquel XR 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg and 400 mg
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic.
2) conducted studies	NO This is an application for an 'abridged' medicinal product made in accordance with Article 10(1) of Directive 2001/83/EC (as amended by Directive 2004/27/EC) and therefore contains no new clinical or preclinical data, other than supporting literature where necessary, in accordance with the provisions of the article.
2. Pharmacology:	NA
1) primary pharmacodynamics	NA

КОПІЯ ВІРНА

2) secondary pharmacodynamics	NA
3) safety pharmacology	NA
4) pharmacodynamic interactions	NA
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	Yes
2) absorption	NA
3) distribution	NA
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

КОПІЯ ВІРНА



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
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 application is for 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg and 400 mg prolonged-release tablets of quetiapine fumarate, which is the generic version of the reference product containing the same active ingredient, marketed as Seroquel XR by AstraZeneca. Quetiapine was first

РОИИ ВІР НА

	marketed in the Community under the brand Seroquel by AstraZeneca on 27/04/1998 and as such has been authorised in the Community for a period exceeding 10 years.
--	---

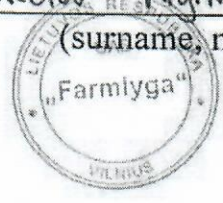
Applicant
(Registration
Certificate holder)



(signature)

director *Algimantas Kupcys*

(surname, name, father's name)



КОПІЯ ВІРНА

