

Додаток 29


до Порядку проведення експертної оцінки реєстраційних матеріалів для лікарських засобів, поданих для державної реєстрації (перереєстрації), а також для експертної оцінки матеріалів щодо внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом строку дії реєстраційного посвідчення (п. 4 розділу IV)

### ЗВІТ ПРО ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Назва лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, якщо такий є):	Ерлотиніб Алкалоїд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг або 150 мг
1) тип лікарського засобу, за яким було здійснено або передбачається реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	Ні.  У відповідності до вимог до застосування генеричних препаратів, викладених у «Наказі Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426», для гібридних препаратів жодних результатів власних токсикологічних чи фармакологічних досліджень чи клінічних досліджень не вимагається, тому вони не передбачені. Решта розділів Додатку 29 не застосовуються до цього препарату.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	не застосовується
2) вторинна фармакодинаміка	не застосовується
3) фармакологія безпеки	не застосовується
4) фармакодинамічні взаємодії	не застосовується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти про їх валідацію	не застосовується
2) абсорбція	не застосовується
3) розподіл	не застосовується
4) метаболізм	не застосовується
5) елімінація	не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	не застосовується
4. Токсикологія:	
1) однодозова токсичність	не застосовується

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

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

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

Додаток 30

до Порядку проведення експертної оцінки реєстраційних матеріалів для лікарських засобів, поданих для державної реєстрації (перереєстрації), а також для експертної оцінки матеріалів щодо внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом строку дії реєстраційного посвідчення (п. 4 розділу IV)

### ЗВІТ ПРО КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ


1. Назва лікарського засобу (номер реєстраційного посвідчення, якщо такий є):	Ерлотиніб Алкалоїд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг або 150 мг
2. Заявник	АЛКАЛОЇД АД Скоп'є Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія
3. Виробник	Сінтон Чилі Лтда., Чилі (Виробництво нестерильного продукту, первинне та вторинне пакування) СІНТОН ХІСПАНІЯ С.Л. Іспанія (первинне та вторинне пакування, контроль якості) ГЕ Фармасьютікалс Лтд., Болгарія (первинне та вторинне пакування) Фармадокс Хелскеар Лтд., Мальта (контроль якості) КУІНГА АНАЛІТІКА с.р.о., Чехія (контроль якості)
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким було здійснено або передбачається реєстрація	Генеричний
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності Ерлотинібу 150 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Зентіва, Чеська Республіка та Тарцева® 150 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Рош, Великобританія. Відкрите, рандомізоване, однодозове, чотирьохперіодне, з повторюваним дизайном, перехресне дослідження на здорових добровольцях в умовах натщесерце. НОМЕР ДОСЛІДЖЕННЯ: ZN-12-0001 НОМЕР ДОСЛІДЖЕННЯ СПОНСОРА: 06/12 / ERL / PK1 НОМЕР БІОАНАЛІТИЧНОГО ЦЕНТРУ: 1113
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I Дослідження біоеквівалентності

7. Період проведення клінічного випробування	З 9 липня 2012 по 3 вересня 2012
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Туреччина
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 32 фактично: 32
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Головною метою цього дослідження було порівняти швидкість та ступінь всмоктування Ерлотинібу 150 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Зентіва, Чеська Республіка (Досліджуваний) та Тарцева® 150 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Рош, Великобританія (Еталонний) в умовах натщесерце у чотирьохперіодному дослідженні з повторюваним дизайном. Другорядною метою цього випробування було дослідити безпеку досліджуваних складів на основі клінічних та лабораторних досліджень безпеки та реєстрації виникнення побічних реакцій.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, однодозове, чотирьохперіодне, з повторюваним дизайном, чотиристороннє, перехресне дослідження на здорових добровольцях в умовах натщесерце.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>• чоловіки кавказької раси</li> <li>• вік від 18 років або старші</li> <li>• фізично та психічно здорові, що оцінюється за допомогою медичного та стандартного лабораторного обстеження</li> <li>• вага тіла в межах <math>\pm 10\%</math> від ідеальної маси тіла по відношенню до зросту відповідно до ІМТ * прийнятний діапазон від 18,5 до 30,0 кг / м<sup>2</sup></li> <li>• інформована згода, дана в письмовій формі</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний: Ерлотиніб 150 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою Спосіб прийому: перорально Схема прийому: 1 таблетка як разова доза
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний: Тарцева® 150 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою Спосіб прийому: перорально Схема прийому: 1 таблетка як разова доза
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<b>Фармакокінетика:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Первинні кінцеві точки: AUC (0-t) та C<sub>max</sub> ерлотинібу</li> <li>• Вторинна кінцева точка: T<sub>max</sub> на ерлотиніб</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Параметрами безпеки у цьому дослідженні щодо біодоступності / біоеквівалентності були клінічні та лабораторні обстеження на початку та в кінці випробування, а також реєстрація побічних реакцій протягом випробування.
18. Статистичні методи	Для фармакокінетичних параметрів:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Розраховано та статистично проаналізовано наступні фармакокінетичні параметри: ln-трансформовані параметри AUC (0-t), AUC (0-∞) та C<sub>max</sub> та нетрансформовані параметри AUC (0-t), AUC (0-∞), C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, λ<sub>z</sub>, t<sub>1/2</sub> та MRT.</li> <li>• Дисперсійний аналіз (ANOVA) проводили із застосуванням процедури загальної лінійної моделі (GLM), в якій були охарактеризовані ефекти SUBJECT (SEQUENCE), PERIOD та FORM. 90% довірчі інтервали були розраховані для співвідношення T / R середніх значень.</li> </ul> <p>Основними параметрами для оцінки біоеквівалентності були 90% довірчий інтервал геометричних найменших квадратних співвідношень T / R для AUC (0-t) та C<sub>max</sub>.</p>																																																						
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• чоловік кавказької раси</li> <li>• вік від 18 років і старші</li> <li>• вага тіла в межах ± 10% від ідеальної маси тіла по відношенню до зросту відповідно до ІМТ *</li> </ul> <p>* прийнятний діапазон від 18,5 до 30,0 кг / м<sup>2</sup></p>																																																						
20. Результати ефективності	<p><b>Фармакокінетика:</b></p> <p>Загальна кількість з 27 добровольців завершили випробування згідно з протоколом. Концентрації препарату в плазмі крові одного добровольця, що вибув, який завершив перші два періоди дослідження, були включені у фармакокінетичний та статистичний аналіз. Загалом для визначення концентрації ерлотинібу було проаналізовано зразки плазми 28 добровольців, а 55 спостережень за складом піддано статистичній оцінці первинних параметрів.</p> <p>Первинні кінцеві точки AUC (0-t) та C<sub>max</sub> для ерлотинібу після введення Досліджуваного та Еталонного складів узагальнені в Таблиці 1. Середні значення для вторинної кінцевої точки, T<sub>max</sub> ерлотинібу становлять 2,5 год для Досліджуваного та Еталонного складу (див. Табл. 1).</p> <p>Таблиця 1: Фармакокінетичні параметри ерлотинібу (N = 55)</p> <table border="1" data-bbox="440 1429 1442 1818"> <thead> <tr> <th>parameter</th> <th>geom. mean</th> <th>arithm. mean</th> <th>SD (±)</th> <th>range</th> <th>median</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;"><b>Test</b></td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>(0-t)</sub> [ng·h/mL]</td> <td>14375.19</td> <td>14986.93</td> <td>4714.053</td> <td>7686.78 – 33115.90</td> <td>14421.95</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> [ng/mL]</td> <td>1248.19</td> <td>1304.39</td> <td>351.304</td> <td>405.61 – 2110.87</td> <td>1311.58</td> </tr> <tr> <td>t<sub>max</sub> [h]</td> <td>2.0</td> <td>2.3</td> <td>1.04</td> <td>0.5 – 4.5</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;"><b>Reference</b></td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>(0-t)</sub> [ng·h/mL]</td> <td>13035.67</td> <td>13981.09</td> <td>5499.338</td> <td>4753.00 – 34731.62</td> <td>13364.40</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> [ng/mL]</td> <td>1102.31</td> <td>1189.64</td> <td>385.914</td> <td>160.29 – 1886.45</td> <td>1232.17</td> </tr> <tr> <td>t<sub>max</sub> [h]</td> <td>2.2</td> <td>2.5</td> <td>1.28</td> <td>1.0 – 8.0</td> <td>2.5</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Біостатистика:</b></p> <p>Оцінка біоеквівалентності базувалася на параметричному методі (ANOVA-log), оскільки було встановлено, що логарифмічно нормальний розподіл</p>	parameter	geom. mean	arithm. mean	SD (±)	range	median	<b>Test</b>						AUC <sub>(0-t)</sub> [ng·h/mL]	14375.19	14986.93	4714.053	7686.78 – 33115.90	14421.95	C <sub>max</sub> [ng/mL]	1248.19	1304.39	351.304	405.61 – 2110.87	1311.58	t <sub>max</sub> [h]	2.0	2.3	1.04	0.5 – 4.5	2.5	<b>Reference</b>						AUC <sub>(0-t)</sub> [ng·h/mL]	13035.67	13981.09	5499.338	4753.00 – 34731.62	13364.40	C <sub>max</sub> [ng/mL]	1102.31	1189.64	385.914	160.29 – 1886.45	1232.17	t <sub>max</sub> [h]	2.2	2.5	1.28	1.0 – 8.0	2.5
parameter	geom. mean	arithm. mean	SD (±)	range	median																																																		
<b>Test</b>																																																							
AUC <sub>(0-t)</sub> [ng·h/mL]	14375.19	14986.93	4714.053	7686.78 – 33115.90	14421.95																																																		
C <sub>max</sub> [ng/mL]	1248.19	1304.39	351.304	405.61 – 2110.87	1311.58																																																		
t <sub>max</sub> [h]	2.0	2.3	1.04	0.5 – 4.5	2.5																																																		
<b>Reference</b>																																																							
AUC <sub>(0-t)</sub> [ng·h/mL]	13035.67	13981.09	5499.338	4753.00 – 34731.62	13364.40																																																		
C <sub>max</sub> [ng/mL]	1102.31	1189.64	385.914	160.29 – 1886.45	1232.17																																																		
t <sub>max</sub> [h]	2.2	2.5	1.28	1.0 – 8.0	2.5																																																		

	<p>первинних кінцевих точок (AUC (0-t) та C<sub>max</sub> ерлотинібу) не може бути відхилений для обох параметрів. 90% довірчі інтервали для внутрішньо-індивідуальних співвідношень (Досліджуваний / Еталонний) для AUC (0-t) та C<sub>max</sub> ерлотинібу вказані в Таблиці 2.</p> <p>Трансформоване в ln геометричне співвідношення найменших квадратів (Досліджуваний / Еталонний, точка оцінки) для AUC (0-t) ерлотинібу становить 111,14%. Довірчий інтервал 90% становить 103,35-119,52% (див. Табл. 2). Таким чином, довірчий інтервал для коефіцієнтів AUC (0-t) знаходиться в межах стандартного діапазону прийнятності 80,00 - 125,00%.</p> <p>Трансформоване в ln геометричне співвідношення найменших квадратів (Досліджуваний / Еталонний, точка оцінки) для C<sub>max</sub> ерлотинібу становить 114,27%. Довірчий інтервал 90% становить від 105,39 до 123,90% (див. Табл. 2). Таким чином, довірчий інтервал для коефіцієнтів C<sub>max</sub> знаходиться в межах стандартного діапазону прийнятності 80,00 - 125,00%.</p> <p>Таблиця 2: 90% довірчі інтервали та ANOVA-log% CV для первинних кінцевих точок (N = 55)</p> <table border="1" data-bbox="440 909 1437 1043"> <thead> <tr> <th>endpoint</th> <th>point estimator(%)</th> <th>confidence limits (%)</th> <th>ANOVA-log %CV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC<sub>(0-t)</sub> (ratio test/reference)</td> <td>111.14</td> <td>103.35 – 119.52</td> <td>23.11</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ratio test/reference)</td> <td>114.27</td> <td>105.39 – 123.90</td> <td>25.79</td> </tr> </tbody> </table>	endpoint	point estimator(%)	confidence limits (%)	ANOVA-log %CV	AUC <sub>(0-t)</sub> (ratio test/reference)	111.14	103.35 – 119.52	23.11	C <sub>max</sub> (ratio test/reference)	114.27	105.39 – 123.90	25.79
endpoint	point estimator(%)	confidence limits (%)	ANOVA-log %CV										
AUC <sub>(0-t)</sub> (ratio test/reference)	111.14	103.35 – 119.52	23.11										
C <sub>max</sub> (ratio test/reference)	114.27	105.39 – 123.90	25.79										
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Досліджуваний та Еталонний препарати продемонстрували подібну переносимість.</li> <li>• Під час дослідження було зареєстровано дві несерйозні побічні реакції у двох добровольців після введення Досліджуваного препарату, три побічні події у трьох добровольців були зареєстровані після введення Еталонного препарату. Усі ці побічні явища усувалися при повному одужанні.</li> <li>• Жодної серйозної побічної реакції не було зареєстровано за весь час дослідження.</li> </ul>												
22. Висновок (заключення)	<p>Дослідження проводилось згідно з Протоколом дослідження</p> <p>Досліджуваний та Еталонний препарати були визнані біоеквівалентними в межах стандартного діапазону прийнятності від 80,00 до 125,00% з точки зору швидкості та ступеня поглинання в умовах натщесерце.</p>												

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

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

	Annex 29 to the Procedure for expert evaluation of registration materials for medicinal products filed for state registration (re-registration) as well as for expert evaluation of materials on amending registration materials during registration certificate validity term (Clause 4, Section IV)
--	--

### PRECLINICAL STUDY REPORT

1. Name of the medicinal product (registration certificate number, if any):	Erlotinib Alkaloid® 100 mg and 150 mg film-coated tablets
1) medicinal product type by which the registration was made or is anticipated	generic
2) studies conducted	No.  According to the requirements for generic applications laid out in the "Ministry Of Health Of Ukraine Order 26.08.2005 № 426", for generic products, no results of own toxicological or pharmacological studies or clinical trials are required, hence none are provided. The remainder sections of Annex 29 are not applicable for this generic product.
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	n/a
2) secondary pharmacodynamics	n/a
3) safety pharmacology	n/a
4) pharmacodynamic interactions	n/a
3. Pharmacokinetics:	


КОПІЯ ВІРНА

1) analytical methods and reports on their validation	n/a
2) absorption	n/a
3) distribution	n/a
4) metabolism	n/a
5) elimination	n/a
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	n/a
7) other pharmacokinetic studies	n/a
4. Toxicology:	
1) single-dose toxicity	n/a
2) repeated dose toxicity	n/a
3) genotoxicity: in vitro	n/a
in vivo (including additional toxicokinetics assessment)	n/a
4) carcinogenicity:	
long-term studies	n/a
short-term studies or medium duration studies	n/a
additional studies	n/a
5) reproductive toxicity and toxic effects on offspring development:	



impact on fertility and early embryonic development	n/a
embryotoxicity	n/a
prenatal and postnatal toxicity	n/a
studies under which the medicinal product is administered to offspring (non-mature animals) and/or evaluated for long-term effects	n/a
6) local tolerance	n/a
7) additional toxicity studies:	
antigenicity (antibody formation)	n/a
immunotoxicity	n/a
mechanism of action studies	n/a
drug dependability	n/a
metabolite toxicity	n/a
toxicity of admixtures	n/a
other	n/a
5. Preclinical study conclusions	n/a

Applicant (registration certificate holder)

  
 \_\_\_\_\_  
 (signature)  
 \_\_\_\_\_  
 Natasha Vukikjević  
 Head of Regulatory Affairs  
 Alkaloid AD Skopje



	Annex 30 to the Procedure for expert evaluation of registration materials for medicinal products filed for state registration (re-registration) as well as for expert evaluation of materials on amending registration materials during registration certificate validity term (Clause 4, Section IV)
--	--

### CLINICAL TRIAL REPORT

1. Name of the medicinal product (registration certificate number, if any):	Erlotinib Alkaloid® 100 mg and 150 mg film-coated tablets
2. Applicant	ALKALOID AD Skopje Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, Republic of North Macedonia
3. Manufacturer	Synthon Chile Ltda., Chile (manufacturing of non-sterile product, primary and secondary packaging) SYNTHON HISPANIA, S.L., Spain (primary and secondary packaging, quality control) GE Pharmaceuticals Ltd., Bulgaria (primary and secondary packaging) Pharmadox Healthcare Ltd., Malta (quality control) QUINTA-ANALYTICA s.r.o., Czechia (quality control)
4. Studies conducted:	yes
1) medicinal product type by which the registration was made or is anticipated	generic
5. Clinical trial full name,	Evaluation of the bioequivalence of Erlotinib 150 mg film-coated tablets, Zentiva, Czech Republic vs. Tarceva® 150 mg film-coated tablets, Roche, UK.


coded clinical trial number	An open, randomized, single dose, four-period, replicate, crossover trial in healthy volunteers under fasting conditions. STUDY NUMBER: ZN-12-0001 SPONSOR'S STUDY NUMBER: 06/12/ERL/PK1 BIOANALYTICAL CENTER'S NUMBER: 1113
6. Clinical trial phase	Phase I Bioequivalence study
7. Clinical trial time frame	from 09-Jul-2012 to 03- Sep-2012
8. Countries where the clinical trial was conducted	Turkey
9. Number of persons under study	planned: 32 actual: 32
10. Clinical trial purpose and secondary objectives	The main objective of this study was to compare the rate and extent of absorption of Erlotinib 150 mg film-coated tablets, Zentiva, Czech Republic (test) and Tarceva® 150 mg film-coated tablets, Roche, UK (reference) under fasting conditions in a four-period replicate study design.  The secondary objective of the present trial was to investigate the safety of the study formulations on the basis of safety clinical and laboratory examinations and registration of AE/ADRs.
11. Clinical trial design	Open-label, randomized, single-dose, four-period, replicate, four-way, crossover trial in healthy volunteers under fasting conditions.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• male Caucasian</li> <li>• age between 18 years of age or older</li> <li>• physically and mentally healthy as judged by means of a medical and standard laboratory examination</li> <li>• body weight within <math>\pm 10\%</math> of the ideal body weight in relation to height according to BMI  <i>*accepted range 18.5 to 30.0 kg/m<sup>2</sup></i></li> <li>• informed consent given in written form</li> </ul>

13. Medicinal product under study, administration route, efficiency	<p>Test: Erlotinib 150 mg film-coated tablets</p> <p>Mode of administration: Oral</p> <p>Regimen: 1 tablet as a single dose</p>
14. Comparison medicinal product, dosage, administration route, efficiency	<p>Reference: Tarceva® 150 mg film-coated tablets</p> <p>Mode of administration: Oral</p> <p>Regimen: 1 tablet as a single dose</p>
15. Concomitant therapy	N.A.
16. Efficacy assessment criteria	<p><b>Pharmacokinetics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primary endpoints: AUC(0-t) and C<sub>max</sub> of erlotinib</li> <li>- Secondary endpoint: T<sub>max</sub> of erlotinib</li> </ul>
17. Safety assessment criteria	<p>The safety parameters in this bioavailability/bioequivalence trial were the clinical and laboratory examinations at the beginning and end of the trial as well as the registration of AEs/ADRs over the course of the trial.</p>
18. Statistical methods	<p>For pharmacokinetic parameters:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The following pharmacokinetic parameters were calculated and statistically analyzed: ln-transformed parameters AUC(0-t), AUC(0-∞) and C<sub>max</sub> and non-transformed parameters AUC(0-t), AUC(0-∞), C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, λ<sub>z</sub>, t<sub>1/2</sub> and MRT.</li> <li>- An analysis of variance (ANOVA) was performed using the General Linear Model (GLM) procedure, in which, SUBJECT (SEQUENCE), PERIOD and FORM effects were characterized. The 90% confidence intervals were calculated for T/R ratios of means.</li> </ul> <p>The 90% confidence interval of geometric least square means ratios T/R for AUC(0-t) and C<sub>max</sub> were the primary parameters for the bioequivalence assessment.</p>

<p>19. Demographic indicators of population under study (gender, age, race, etc.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• male Caucasian</li> <li>• age between 18 years of age or older</li> <li>• body weight within <math>\pm 10\%</math> of the ideal body weight in relation to height according to BMI*</li> </ul> <p>*accepted range 18.5 to 30.0 kg/m<sup>2</sup></p>																																																						
<p>20. Efficacy results</p>	<p><b>Pharmacokinetics:</b></p> <p>A total number of 27 volunteers completed the trial according to the protocol. The plasma concentrations of one drop-out volunteer completing the first two periods of the trial was included in the pharmacokinetic and statistical analyses. In total, plasma samples of 28 volunteers were analyzed for determination of erlotinib concentration and 55 observations per formulation were subjected to statistical evaluation of primary parameters.</p> <p>The primary endpoints AUC(0-t) and C<sub>max</sub> for erlotinib after administration of the test and reference formulations are summarized in TT 1. The median values for the secondary endpoint, T<sub>max</sub> of erlotinib is 2.5 h for the test and reference formulations (see TT 1).</p> <p><b>TT 1: Pharmacokinetic parameters for erlotinib (N = 55)</b></p> <table border="1" data-bbox="427 1064 1385 1444"> <thead> <tr> <th>parameter</th> <th>geom. mean</th> <th>arithm. mean</th> <th>SD (±)</th> <th>range</th> <th>median</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;"><b>Test</b></td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>(0-t)</sub> [ng·h/mL]</td> <td>14375.19</td> <td>14986.93</td> <td>4714.053</td> <td>7686.78 – 33115.90</td> <td>14421.95</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> [ng/mL]</td> <td>1248.19</td> <td>1304.39</td> <td>351.304</td> <td>405.61 – 2110.87</td> <td>1311.58</td> </tr> <tr> <td>t<sub>max</sub> [h]</td> <td>2.0</td> <td>2.3</td> <td>1.04</td> <td>0.5 – 4.5</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;"><b>Reference</b></td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>(0-t)</sub> [ng·h/mL]</td> <td>13035.67</td> <td>13981.09</td> <td>5499.338</td> <td>4753.00 – 34731.62</td> <td>13364.40</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> [ng/mL]</td> <td>1102.31</td> <td>1189.64</td> <td>385.914</td> <td>160.29 – 1886.45</td> <td>1232.17</td> </tr> <tr> <td>t<sub>max</sub> [h]</td> <td>2.2</td> <td>2.5</td> <td>1.28</td> <td>1.0 – 8.0</td> <td>2.5</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Biostatistics:</b></p> <p>Evaluation of bioequivalence was based on a parametric method (ANOVA-log) as it was found that a log-normal distribution of the primary endpoints (AUC(0-t) and C<sub>max</sub> of erlotinib) could not be rejected for both parameters. The 90% confidence intervals for the intra-individual ratios (test/reference) for AUC(0-t) and C<sub>max</sub> of erlotinib are tabulated in TT 2.</p> <p>The ln-transformed geometric least square means ratio (test/reference, point estimator) for AUC(0-t) of erlotinib is 111.14%. The 90% confidence interval is</p>	parameter	geom. mean	arithm. mean	SD (±)	range	median	<b>Test</b>						AUC <sub>(0-t)</sub> [ng·h/mL]	14375.19	14986.93	4714.053	7686.78 – 33115.90	14421.95	C <sub>max</sub> [ng/mL]	1248.19	1304.39	351.304	405.61 – 2110.87	1311.58	t <sub>max</sub> [h]	2.0	2.3	1.04	0.5 – 4.5	2.5	<b>Reference</b>						AUC <sub>(0-t)</sub> [ng·h/mL]	13035.67	13981.09	5499.338	4753.00 – 34731.62	13364.40	C <sub>max</sub> [ng/mL]	1102.31	1189.64	385.914	160.29 – 1886.45	1232.17	t <sub>max</sub> [h]	2.2	2.5	1.28	1.0 – 8.0	2.5
parameter	geom. mean	arithm. mean	SD (±)	range	median																																																		
<b>Test</b>																																																							
AUC <sub>(0-t)</sub> [ng·h/mL]	14375.19	14986.93	4714.053	7686.78 – 33115.90	14421.95																																																		
C <sub>max</sub> [ng/mL]	1248.19	1304.39	351.304	405.61 – 2110.87	1311.58																																																		
t <sub>max</sub> [h]	2.0	2.3	1.04	0.5 – 4.5	2.5																																																		
<b>Reference</b>																																																							
AUC <sub>(0-t)</sub> [ng·h/mL]	13035.67	13981.09	5499.338	4753.00 – 34731.62	13364.40																																																		
C <sub>max</sub> [ng/mL]	1102.31	1189.64	385.914	160.29 – 1886.45	1232.17																																																		
t <sub>max</sub> [h]	2.2	2.5	1.28	1.0 – 8.0	2.5																																																		

	<p>103.35 to 119.52% (see TT 2). Thus, the confidence interval for AUC(0-t) ratios is within the standard acceptance range of 80.00 – 125.00%.</p> <p>The ln-transformed geometric least square means ratio (test/reference, point estimator) for C<sub>max</sub> of erlotinib is 114.27%. The 90% confidence interval is 105.39 to 123.90% (see TT 2). Thus, the confidence interval for C<sub>max</sub> ratios is within the standard acceptance range of 80.00 – 125.00%.</p> <p><b>TT2: 90% confidence intervals and ANOVA-log %CV for primary endpoints (N = 55)</b></p> <table border="1" data-bbox="435 633 1396 768"> <thead> <tr> <th>endpoint</th> <th>point estimator(%)</th> <th>confidence limits (%)</th> <th>ANOVA-log %CV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC<sub>(0-t)</sub> (ratio test/reference)</td> <td>111.14</td> <td>103.35 – 119.52</td> <td>23.11</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ratio test/reference)</td> <td>114.27</td> <td>105.39 – 123.90</td> <td>25.79</td> </tr> </tbody> </table>	endpoint	point estimator(%)	confidence limits (%)	ANOVA-log %CV	AUC <sub>(0-t)</sub> (ratio test/reference)	111.14	103.35 – 119.52	23.11	C <sub>max</sub> (ratio test/reference)	114.27	105.39 – 123.90	25.79
endpoint	point estimator(%)	confidence limits (%)	ANOVA-log %CV										
AUC <sub>(0-t)</sub> (ratio test/reference)	111.14	103.35 – 119.52	23.11										
C <sub>max</sub> (ratio test/reference)	114.27	105.39 – 123.90	25.79										
21. Safety results	<ul style="list-style-type: none"> <li>– The test formulation and the reference drug demonstrated similar tolerability.</li> <li>– During the study two non-serious adverse events in two volunteers were registered after administration of the test formulation, three adverse events in three volunteers were registered after administration of the reference formulation. All of these adverse events resolved in full recovery.</li> <li>– No serious adverse events were registered during the total duration of the study.</li> </ul>												
22. Conclusion (opinion)	<p>The study was performed according to the Study Protocol</p> <p>The test and reference formulations were found bioequivalent within the standard acceptance range of 80.00 – 125.00% in terms of rate and extent of absorption under fasting conditions.</p>												

Applicant  
(registration  
certificate  
holder)

  
 \_\_\_\_\_  
 (signature)  
 \_\_\_\_\_  
 Natasha Vukikjevikj  
 Head of Regulatory Affairs  
 Alkaloid AD Skopje

