

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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Флударабін Аккорд, концентрат для розчину для ін'єкцій або інфузій, 25 мг/мл
2. Заявник	Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о., Польща
3. Виробник	<u>Випуск серії:</u> Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о. Склад Імпортера, Польща <u>Виробництво лікарського засобу, первинне та вторинне пакування, контроль якості:</u> Інтас Фармасьютікалс Лімітед, Індія <u>Додаткове вторинне пакування:</u> Аккорд Хелскеа Лімітед, Велика Британія Лабораторі Фундасіо Дау, Іспанія <u>Контроль якості:</u> Єврофінс Аналітікал Сервісез Хангері Кфт., Угорщина Фармавалід Кфт., Угорщина
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати Як зазначено в Керівництві з дослідження біодоступності та біоеквівалентності (CPMP/EWP/QWP/1401/98-Rev.01), дослідження біоеквівалентності не потрібні, оскільки Флударабін Аккорд, концентрат для розчину для ін'єкцій або інфузій, 25 мг/мл призначений для парентерального введення та містить ту саму діючу речовину в тій же концентрації, що і референтний лікарський засіб.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на гібридний лікарський засіб.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Не застосовується

Чулашова Марія
СМВ

Перекладено на українську мову
перекладачем
Бондар У.С. *БД*

6. Фаза клінічного випробування	Не застосовується
7. Період проведення клінічного випробування	Не застосовується
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Не застосовується
9. Кількість досліджуваних	Не застосовується
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Не застосовується
11. Дизайн клінічного випробування	Не застосовується
12. Основні критерії включення	Не застосовується
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовується
18. Статистичні методи	Не застосовується
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Не застосовується
20. Результати ефективності	Не застосовується
21. Результати безпеки	Не застосовується
22. Висновок (заключення)	Флударабін Аккорд, концентрат для розчину для ін'єкцій або інфузій, 25 мг/мл має такий самий якісний та кількісний склад діючої речовини, що і порівняльний препарат.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

/ підпис/

(підпис)
Д-р. Пател Діксіт (Patel Dixit)

(П. І. Б.)

Владислав Мейер
ММВ

Перекладено на українську мову
перекладачем
Бондар У.С. *БС*

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):	Флударабін Аккорд, концентрат для розчину для ін'єкцій або інфузій, 25 мг/мл
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на гібридний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати Препарат відповідає визначенню гібридних лікарських засобів відповідно до статті 10(3) Директиви 2001/83/ЕС, Препарат Заявника відрізняється від референтного препарату лікарською формою.
2. Фармакологія:	Не застосовується
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується
3) фармакологія безпеки	Не застосовується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується
2) всмоктування	Не застосовується
3) розподіл	Не застосовується

Перекладено на українську мову
перекладачем
Бондар У.С.

Цирибула Марія
МД

БП

4) метаболізм	Не застосовується
5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується
3) генотоксичність: in vitro	Не застосовується
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Не застосовується
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові 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 і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим)	Не застосовується

Світлана Марія
ММ

Перекладено на українську мову
перекладачем
Бондар У.С. *БС*

тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	
6) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Флударабін Аккорд, концентрат для розчину для ін'єкцій або інфузій має такий самий якісний та кількісний склад діючої речовини, що і порівняльний препарат.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

/ підпис/

(підпис)

Д-р. Пател Діксіт (Patel Dixit)

(П. І. Б.)

Кришніла Нараян
MB — Перекладено на українську мову
перекладачем
Бондар У.С. *БС*

ЗМІСТ

Модуль 1. АДМІНІСТРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ		Стор.	Том
1.1.	Зміст		
	Реєстраційна форма	1	I
1.2.	Зауваження та відповідь на зауваження до реєстраційної форми	140	
1.3.	Коротка характеристика лікарського засобу, текст маркування та інструкція для медичного застосування:		
1.3.1.	Копія короткої характеристики лікарського засобу/інструкції про застосування лікарського засобу (інструкції для медичного застосування), затвердженої в країні виробника/заявника, або згідно з офіційною інформацією для застосування лікарського засобу, затвердженою відповідно до нормативних вимог країни заявника/виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань	1	II
1.3.2.	Маркування	18	II
1.3.3.	Інструкція для медичного застосування (на паперовому та електронному носіях)	21	II
1.3.4.	Коротка характеристика лікарського засобу	34	II
1.4.	Інформація про незалежних експертів:		
1.4.1.	Інформація про експерта з якості	35	II
1.4.2.	Інформація про експерта з доклінічних даних	47	II
1.4.3.	Інформація про експерта з клінічних даних	50	II
1.5.	Спеціальні вимоги до різних типів лікарських засобів		
1.5.1.	Інформація щодо лікарського засобу з добре вивченим медичним застосуванням	53	II
1.5.2.	Інформація щодо генеричного, гібридного лікарського засобу або біосиміляра	54	II
1.6.	Оцінка небезпеки для довкілля	57	II
1.7.	Інформація щодо ексклюзивності лікарських засобів обмеженого застосування (препаратів-сиріт)	69	II
1.8.	Інформація щодо фармаконагляду		
1.8.1.	Система фармаконагляду	70	II
1.8.2.	Система управління ризиками*	163	II
Модуль 2. РЕЗЮМЕ ЗАГАЛЬНОГО ТЕХНІЧНОГО ДОКУМЕНТА			
2.1.	Зміст Модулів 2 - 5		
2.2.	Вступ	1	I
2.3.	Загальне резюме з якості	2-108	I
2.4.	Огляд доклінічних даних	109-124	I
2.5.	Огляд клінічних даних	125-148	I

2.6.	Резюме доклінічних даних:		
2.6.1.	Резюме фармакологічних даних у текстовому форматі	149	I
2.6.2.	Резюме фармакологічних даних у вигляді таблиць	150	I
2.6.3.	Резюме фармакокінетичних даних у текстовому форматі	151	I
2.6.4.	Резюме фармакокінетичних даних у вигляді таблиць	152	I
2.6.5.	Резюме токсикологічних даних у текстовому форматі	153	I
2.6.6.	Резюме токсикологічних даних у вигляді таблиць	154	I
2.7.	Резюме клінічних даних:		
2.7.1.	Резюме біофармацевтичних досліджень та пов'язаних з ними аналітичних методів	155	I
2.7.2.	Резюме досліджень з клінічної фармакології	156	I
2.7.3.	Резюме клінічної ефективності	157	I
2.7.4.	Резюме клінічної безпеки	158	I
2.7.5.	Літературні джерела	159	I
2.7.6.	Короткі огляди індивідуальних досліджень	160	I
Модуль 3. ЯКІСТЬ. ХІМІЧНА, ФАРМАЦЕВТИЧНА ТА БІОЛОГІЧНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО МІСТЯТЬ ХІМІЧНІ ТА/АБО БІОЛОГІЧНІ ДІЮЧІ РЕЧОВИНИ			
3.1.	Зміст		
3.2.	Основні дані		
3.2.S.	Активний фармацевтичний інгредієнт		
3.2.S.1.	Загальна інформація		
3.2.S.1.1.	Назва	1	I
3.2.S.1.2.	Структура	2	I
3.2.S.1.3.	Загальні властивості	3	I
3.2.S.2.	Процес виробництва АФІ:		
3.2.S.2.1.	Виробник(и)	4	I
3.2.S.2.2.	Опис виробничого процесу та його контролю	5	I
3.2.S.2.3.	Контроль матеріалів	6	I
3.2.S.2.4.	Контроль критичних стадій і проміжної продукції	7	I
3.2.S.2.5.	Валідація процесу та/або його оцінка	8	I
3.2.S.2.6.	Розробка виробничого процесу	9	I
3.2.S.3.	Опис характеристик АФІ:		
3.2.S.3.1.	Доказ структури та інші характеристики	10	I
3.2.S.3.2.	Домішки	11	I
3.2.S.4.	Контроль АФІ:		
3.2.S.4.1.	Специфікація	12	I
3.2.S.4.2.	Аналітичні методики	15	I
3.2.S.4.3.	Валідація аналітичних методик	29-144	I
3.2.S.4.4.	Аналізи серій	145-152	I
3.2.S.4.5.	Обґрунтування специфікації	153	I
3.2.S.5.	Стандартні зразки або препарати	154	I
3.2.S.6.	Система контейнер/закупорювальний засіб	155	I
3.2.S.7.	Стабільність:		
3.2.S.7.1.	Резюме щодо стабільності та висновки	1	II
3.2.S.7.2.	Протокол післяреєстраційного вивчення стабільності та	2	II

	зобов'язання щодо стабільності		
3.2.S.7.3.	Дані про стабільність	3-121	II
3.2.P.	Готовий лікарський засіб:		
3.2.P.1.	Опис і склад лікарського засобу	122	II
3.2.P.2.	Фармацевтична розробка:	123	II
3.2.P.2.1.	Компоненти лікарського засобу	124	II
3.2.P.2.1.1.	АФІ	124	II
3.2.P.2.1.2.	Допоміжні речовини	125-126	II
3.2.P.2.2.	Лікарський засіб	127	II
3.2.P.2.2.1.	Розробка складу	127-131	II
3.2.P.2.2.2.	Надлишки	131	II
3.2.P.2.2.3.	Фізико-хімічні та біологічні властивості	131-132	II
3.2.P.2.3.	Розробка виробничого процесу	133-184	II
3.2.P.2.4.	Система контейнер/закупорювальний засіб	185-190	II
3.2.P.2.5.	Мікробіологічні характеристики	191	II
3.2.P.2.6.	Сумісність	192-227	II
3.2.P.3.	Процес виробництва лікарського засобу		
3.2.P.3.1.	Виробник(и)	228	II
3.2.P.3.2.	Склад на серію	229	II
3.2.P.3.3.	Опис виробничого процесу та контролю процесу	230-245	II
3.2.P.3.4.	Контроль критичних стадій і проміжної продукції	246-248	II
3.2.P.3.5.	Валідація процесу та/або його оцінка	1-237	III
3.2.P.4.	Контроль допоміжних речовин:		
3.2.P.4.1.	Специфікації	1-15	IV
3.2.P.4.2.	Аналітичні методики	16	IV
3.2.P.4.3.	Валідація аналітичних методик	17	IV
3.2.P.4.4.	Обґрунтування специфікацій	18	IV
3.2.P.4.5.	Допоміжні речовини людського або тваринного походження	19-23	IV
3.2.P.4.6.	Нові допоміжні речовини	24	IV
3.2.P.5.	Контроль лікарського засобу:		
3.2.P.5.1.	Специфікація(ї)	25-28	IV
3.2.P.5.2.	Аналітичні методики	29-36	IV
3.2.P.5.3.	Валідація аналітичних методик	37-246	IV
		1-80	V
3.2.P.5.4.	Аналізи серій	81-88	V
3.2.P.5.5.	Характеристика домішок	89	V
3.2.P.5.6.	Обґрунтування специфікації(ї)	90-91	V
3.2.P.6.	Стандартні зразки та препарати	92-99	V
3.2.P.7.	Система контейнер/закупорювальний засіб	100-125	V
3.2.P.8.	Стабільність:		
3.2.P.8.1.	Резюме щодо стабільності та висновки	126-129	V
3.2.P.8.2.	Протокол післяреєстраційного вивчення стабільності та зобов'язання щодо стабільності	130	V

3.2.P.8.3.	Дані про стабільність	131-140	V
Додаток:			
	Приміщення та обладнання	141	V
	Оцінка безпеки щодо сторонніх агентів	142	V
	Нові допоміжні речовини	143	V
3.3.	Літературні джерела	144	V
3.2.R.1	Схема валідації виробничого процесу лікарського засобу.	145-146	V
3.2.R.2	Пристрій для введення лікарського засобу.	147	V
3.2.R.3	Сертифікат(и) відповідності.	148-154	V
3.2.R.4	Для лікарських засобів, які містять або в процесі виробництва яких використовують матеріали тваринного та/або людського походження, надається GE-сертифікат.	155-159	V
Модуль 4. ЗВІТИ ПРО ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ			
4.1	Формат і надання даних	CD-диск	
4.2	Зміст: основні принципи та вимоги	CD-диск	
4.2.1	Фармакологія	CD-диск	
4.2.2	Фармакокінетика	CD-диск	
4.2.3	Токсикологія	CD-диск	
4.3	Літературні джерела	CD-диск	
Модуль 5. ЗВІТИ ПРО КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ			
5.1	Формат та надання даних	CD-диск	
5.2	Зміст: основні принципи та вимоги	CD-диск	
5.2.1	Звіти про біофармацевтичні дослідження	CD-диск	
5.2.2	Звіти про дослідження, які стосуються фармакокінетики, з використанням біоматеріалів людського походження	CD-диск	
5.2.3	Звіти про фармакокінетичні дослідження у людини	CD-диск	
5.2.4	Звіти про фармакодинамічні дослідження у людини	CD-диск	
5.2.5	Звіти про дослідження ефективності та безпеки	CD-диск	
5.2.5.1	Звіти про контрольовані клінічні дослідження щодо підтвердження заявлених показань для застосування	CD-диск	
5.2.5.2	Звіти про неконтрольовані клінічні дослідження, звіти про аналіз даних за кількома дослідженнями і звіти про інші клінічні дослідження	CD-диск	
5.2.6	Звіти про дослідження у післяреєстраційний період	CD-диск	
5.2.7	Зразки індивідуальних реєстраційних форм та індивідуальні списки пацієнтів	CD-диск	
5.3	Літературні джерела	CD-диск	

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

**REPORT
on clinical trial**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	Fludarabine Accord 25 mg/ml concentrate for solution for injection or infusion
2. Applicant	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., Poland
3. Manufacturer	<u>Batch release:</u> Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. Magazyn Importera, Poland <u>Production in bulk product, primary and secondary packaging,</u> <u>analytical testing:</u> Intas Pharmaceuticals Limited, India <u>Alternative site for secondary packaging:</u> Accord Healthcare Limited, United Kingdom Laboratori Fundacio Dau, Spain <u>Analytical testing:</u> Eurofins Analytical Services Hungary Kft., Hungary Pharmavalid Kft., Hungary
4. Conducted studies:	yes no if no, justify As the Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98- Rev. 01) states, bioequivalence studies are not required since Fludarabine Accord 25 mg/ml concentrate for solution for injection or infusion is to be administered by parenteral route containing the same active substance in the same concentration as the reference medicinal product.
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This is a hybrid application.

КОПІЯ ВІРНА
Циганкова М. *M.*

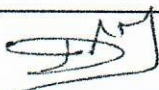
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	NA
6. Clinical trial phase	NA
7. Period of clinical trial conduction	NA
8. Countries where clinical trial has been conducted	NA
9. Number of enrolled population	NA
10. Aim and secondary goals of clinical trial	NA
11. Design of clinical trial	NA
12. Main criteria for enrollment	NA
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	NA
14. Reference product, dose, method of administration, strength	NA
15. Concurrent therapy	NA
16. Criteria for efficiency assessment	NA
17. Criteria for safety assessment	NA
18. Statistical methods	NA
19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)	NA
20. Results of efficiency	NA

КОПІЯ ВІРНА
Циганкова М. 

21. Results of safety	NA
22. Conclusion (assessment)	Fludarabine Accord 25 mg/ml concentrate for solution for injection or infusion is having the same qualitative and quantitative composition in terms of active substance(s) as the comparator product.

Applicant

(Registration Certificate holder)



(Signature)

Dr. Patel Dixit

(surname, name, father's name)

КОПІЯ ВІРНА

Циганкова М.



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):	Fludarabine Accord 25 mg/ml concentrate for solution for injection or infusion
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This is a hybrid application
2) conducted studies	yes <u>no</u> if no, justify The product meets the definition of a hybrid medicinal products as defined in article 10(3) of directive of Directive 2001/83/EC, The applicant's product differs from the reference product in terms of the pharmaceutical form.
2. Pharmacology:	NA
1) primary pharmacodynamics	NA
2) secondary pharmacodynamics	NA
3) safety pharmacology	NA
4) pharmacodynamic interactions	NA
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	NA
2) absorption	NA

КОПІЯ ВІРНА

Циганкова М.



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)	NA

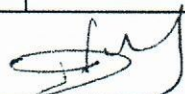
КОПІЯ ВІРНА

Циганкова М.



animals) and/or remote effect is estimated	
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	Fludarabine Accord 25 mg/ml concentrate for solution for injection or infusion is having the same qualitative and quantitative composition in terms of active substance(s) as the comparator product.

Applicant (Registration Certificate holder)



(signature)

Dr. Patel Dixit

(surname, name, father's name)

КОПІЯ ВІРНА
Циганкова М. 