

**ЗВІТИ**

**ПРО ДОКЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**МІЛУРИТ®, таблетки по 150 мг**

**по 30, або по 50, або по 60, або по 70, або по 80, або по 90, або по 100, або по 120 таблеток у флаконі;**

**по 1 флакону в картонній коробці та по 10 таблеток у блістері; по 3, або по 4, або по 5, або по 6, або по 7, або по 8, або по 9, або по 10 або по 12 блістерів в картонній коробці**

**виробництва ЗАТ Фармацевтичний Завод ЕГІС, Угорщина**

2

## NON-CLINICAL STUDY REPORT

1. Name of the medicinal product (marketing authorization number if any):	Milurit (Allopurinol) 150 mg and 200 mg tablets
1) the type of the medicinal product registered or planned to be registered	generic
2) conducted studies	YES
2. Pharmacology:	<p>Egis Doc. No.: 3072: Allopurinol effect on efficacy of oxonate-induced uricase-paralysed swimmmed rats</p> <p>Egis Doc. N.: 3141: Pathological significance of hyperuricemia in shock in uricase-inhibited and allopurinol induced xanthine oxidase-inhibited rats</p>
1) primary pharmacodynamics	<p><b><u>Egis Doc. No.: 3072</u></b></p> <p>Uricase enzyme inhibition produces extreme hyperuricemia, increasing the sensitivity of animals to shock. Hyperuricemia induced by shock cause urate nephropathy, microcrystalline formation in blood and urate phagocytosis in white blood cells. Parallel allopurinol treatment significantly moderated all of these symptoms and improved the shock survival. In the experiment it was studied the effect of allopurinol treatment in shock survival in oxonate-induced uricase-inhibited animals in swimming test. The result of strong muscle work is an increased level of lactic acid in the blood, which causes hyperuricemia alone as well.</p> <p>The degree of the hyperuricemia caused by inhibition of uricase enzyme activity by oxonate treatment was investigated in this experiment, furthermore how affect the triggered hyperuricemia and its prevention by allopurinol treatment the animals' physical performance.</p> <p>CFY strain rats were used for the study. The forced swim test was performed according to Frenkl et al.'s method (1964) and the survival time was recorded. Oxon acid K-salt was used intraperitoneally at the dose level of 250 mg/kg bw, 1 hour before the swim test. Allopurinol was used intragastrically, 1 hour and 12 hours before the experiment at the dose level of 100 mg/kg bw. With these dose levels complete uricase and xantinioxidase inhibition was provoked, accordingly. Groups were the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vehicle treated control group / 17animals</li> <li>- Oxon acid treated group / 18 animals</li> <li>- Oxonate and allopurinol treated group / 16 animals</li> <li>- Allopurinol treated group / 19 animals</li> </ul> <p>At the end of the test, blood sample was collected from the dead animals by heart puncture and animals were dissected.</p>



Urate level in the serum and the allopurinol effect for the serum dialysate was determined by using UV-Vis spectrometry.

**Egis Doc. No.: 3141**

As observed before, significant hyperuricemia could be developed in clinical shock-like conditions. Urate level of blood increase depending on the severity of shock in experimental animals with the uricase enzyme as well.

Johnson's et al. (1969) showed that oxonate selectively inhibits uricase enzyme, thus purine metabolism of oxonate treated animals becomes similar to humans'. It was demonstrated that rats pretreated with oxonate show intense hyperuricemia in shock. Oxonate induced uricase inhibition increases the sensitivity for shock. Because of the endogenous hyperuricemia developed during the shock, uric acid precipitates in the kidney causing urate nephropathy. According to our hypothesis, this is one of the factors to onset of renal failure in shock. In parallel, the high level of uric acid in blood cause in vivo uric acid precipitation in microcrystalline form in the blood. According to research on gout, the phagocytosis of microcrystals by white blood cells initiates a further severe pathological process.

The aims of the experiment were to study the role of hyperuricemia in the pathology of shock and to answer the following questions:

1. Could be shown uric acid precipitation and urate microcrystalline phagocytosis by white blood cells in the blood of uricase-inhibited shock animals?
2. Could be alleviated hyperuricemia by allopurinol treatment?
3. Could prevent allopurinol treatment nephropathy induced by shock?

CFY strain rats were used for the study. Animals were allocated for 2 main groups:

1. 4 hours tourniquet shock (shock was triggered by bypass of hind limbs from circulation) was produced in 36 animals, and animals were treated with:
  - no treatment / 7 animals
  - oxonate / 11 animals
  - oxonate and allopurinol / 11 animals
  - allopurinol / 7 animals.

Six hours after the unlock of tourniquet, animals were bleeding and pathological examination were performed.

2. In shock-survival group 30 animals were used. Shock was induced by 5 hours arrest of hindlimbs. After the post mortem blood sampling animals were dissected. The survival group animals were treated:
  - no treatment / 10 animals
  - oxonate treated / 10 animals

	<p>- oxonate and allopurinol / 10 animals</p> <p>Parameters defined:</p> <p>- urate level was measured by UV-Vis spectroscopy in the protein-free blood</p> <p>- urate precipitation in the kidney tubules was examined by macroscopic and microscopic examination of kidney</p> <p>- urate phagocytosis of white blood cells was determined by polarization microscope</p>
2) secondary pharmacodynamics	*
3) safety pharmacology	*
4) pharmacodynamic interactions	*
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical procedures and reports on their validation	*
2) absorption	*
3) distribution	*
4) metabolism	*
5) elimination	*
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	*
7) other pharmacokinetic studies	*
4. Toxicology:	
1) single-dose toxicity	-
2) repeated dose toxicity	<p>A three month toxicology test were performed with Milurit in 1978 by the Experimental Institute of Surgery of the Medical University of Debrecen. Milurit (allopurinol) was administered in dose levels of 24, 72 and 225 mg/kg bw/day for 90 days to experimental rats of Long Evans species. The 80 rats were subdivided in the following groups:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Group I: covered 20 rats, 10 male and 10 female animals. They were given 24 mg/kg bw/day of Milurit.</li> <li>• Group II: covered 20 rats, 10 male and 10 female animals. They were given 72 mg/kg bw/day of Milurit.</li> <li>• Group III: covered 20 rats, 10 male and 10 female animals. They were given 225 mg/kg bw/day of Milurit.</li> <li>• Group IV: covered 20 rats, 10 male and 10 female animals. They were given physiological saline solution instead of Milurit, but were kept and treated under the same circumstances and conditions, thus they can be considered as controls.</li> </ul> <p><b>Results of the experiment:</b> In daily doses of 24 mg/kg bw orally for three months to rats, Milurit did not give rise to changes in the animals' clinical condition, bw, food- and water consumption, qualitative and differential blood counts compared to controls.</p>



On daily dose of 72 mg/kg bw orally for three months water consumption increased significantly in treated rats compared to findings in untreated controls and in animals given 24 mg/kg bw Milurit.

Oral doses of daily 225 mg/kg bw Milurit for three months to Group IV male rats gave rise attack-like clinically noticeable sickness on two occasions and led to the loss of two animals. In group 16 body weight of the animals remained for behind that registered in the two other treated groups and the male controls. Moreover, the animals in group 16 consumed significantly less food. Water consumption increased significantly in female and male rats of Group IV given largest doses of Milurit.

**Histopathology findings:**

1. The expertise has been compiled on the basis of the pathological and histopathological processing, the evaluation of findings, as well as of the comparison with the so-called untreated control group (20 experimental animals) kept under similar conditions.
2. Milurit, administered in the dose of 24 mg/kg for 90 consecutive days to 20 experimental animals did not caused alterations indicating to a toxic effect, demonstrable by the above described methods either in the parenchymal organs or in the central nervous system, endocrine glands, gastrointestinal tract, as well as in the urogenital apparatus. The pathological alterations described in this group that were to be found in the liver, kidney, spleen, etc. of semiacute, semiacute-chronic origin occurred often in forms containing eosinophilic granulocytes, too, may be attributed mainly to parasitosis, for a lesser part they may be considered as being of intercurrent character. These symptoms could be observed in the control group as well.
3. The dosage of 72 mg/kg of Milurit for 90 days gave rise to alterations of inflammatory character on the duodenal mucous membrane of the experimental animals. These alterations increased at doses of 225 mg/kg administered for the same period, when haemorrhagic, necrotic symptoms could be observed on the duodenal mucosa, spreading sometimes over the submucosa, too. These signs may be traced back to the irritative effect of the drug.
4. Milurit administered in a dose of 225 mg/kg for 90 days has provoked degenerative alterations, seeming to be irreversible in the kidneys of most experimental animals' various degrees of severity.
5. The semiacute, semiacute-chronic inflammatory alterations, containing often eosinophilic



	<p>granulocytes, occurring in certain organs, like the liver, kidneys, gastrointestinal tract, are caused mostly by parasitosis, in a lesser part may be considered as of intercurrent character.</p> <p>6. The acute plethora, described with all experimental groups, affecting the liver, brain, heart and lungs, etc. is a symptom being connecting with the extermination, thus unimportant from experimental viewpoint.</p> <p>7. The fresh haemorrhages found in may be considered as microtraumatism occurring during the transport.</p>
3) genotoxicity: in vitro	*
in vivo (including additional toxicokinetics assessment)	*
4) carcinogenicity:	*
long-term studies	*
short-term studies or medium-term studies	*
additional studies	*
5) reproductive and developmental toxicity:	*
effect on fertility and early embryonic development	*
embryotoxicity	*
pre-natal and post-natal toxicity	*
studies in which the drug is administered to offspring (immature animals) and/or long-term effects are evaluated	*
6) local tolerance	*
7) additional toxicity studies:	*
antigenicity (antibody production)	*
immunotoxicity	*
Mechanism of Action studies	*
drug dependence	*
metabolite toxicity	*
impurity toxicity	*
other	*
5. Non-clinical study conclusions	<p>The results of the primary pharmacodynamics experiment indicated that oxonate treatment in rats cause uricase enzyme inhibition. In these animals, the maximum muscle work induced by forced swimming test caused hyperuricemia. Oxonate treatment did not make worse the rats' performance and did not cause urate precipitate in the kidney. Xanthinoxidase inhibition by allopurinol treatment prevented hyperuricemia and also significantly increased the physical performance compared to oxonate treated and especially to control animals'.</p> <p>Allopurinol treatment increases the survival of shock. Allopurinol can be used to alleviate shock-induced hyperuricemia aggravated by oxonate induced hyperuricemia and urate nephropathy. In case of</p>



uricase-inhibited shock animals (and partially without inhibition), urates could be precipitated in vivo in blood; as a result, white blood cells in the peripheral blood show phagocytosis of microcrystals which could be prevented by pretreatment with allopurinol. UV spectrophotometric analysis of serum dialysate could be used to control accumulation of metabolite induced by shock and the effect of allopurinol. The study suggests that a beneficial effect of allopurinol treatment can be expected based on the pathological effect of hyperuricemia on shock metabolic disorder. With the prevention of hyperuricemia, a beneficial therapeutic effect is expected in acute metabolic disorder.

In conclusion of the three-month repeated dose toxicity study, the consistency of the tabulated values and biometrical comparison permit the assumption that increased water consumption and reduced intake of food, as well as weight loss and illness manifested by clinical symptoms in male animals of Group IV were induced by the test substance. It may be stated that the inflammatory alterations of the duodenal mucosa induced by both the dose of 72 and 225 mg/kg bw of Milurit, administered for 90 consecutive days, being a moderate severity in the preceding group and more marked in the latter one, may presumably be ascribed to the irritative effect of the drug. Further it may be assumed that Milurit in a dosage of 225 mg/kg has a kidney-damaging effect which manifests itself in the form of degenerative alterations seemingly irreversible.

\* generic product, therefore no nonclinical studies were performed. Information was based on literature data

Applicant



(signature)

(Marketing Authorisation Holder)

Dr. HARASZTI CSABA

(Full name)

EGIS PHARMACEUTICALS PLC  
Budapest - Hungary





## ЗВІТ ПРО ДОКЛІНІЧНЕ ВИПРОБУВАННЯ

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Мілурит (Алопуринол), таблетки 150 мг і 200 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генерик
2) проведені дослідження	ТАК
2. Фармакологія:	<p>ЕГІС Док. № 3072: Вплив Алопуринолу на здатність щурів, паралізованих уриказою, що спричинено оксонатом, плавати</p> <p>ЕГІС Док. № 3141: Патологічне значення гіперурикемії у стані шоку у щурів, інгібованих уриказою та викликаним алопуринолом, інгібованим ксантин оксидазою</p>
1) первинна фармакодинаміка	<p><b>ЕГІС Док. № 3072</b></p> <p>Пригнічення ферменту урикази викликає надзвичайну гіперурикемію, підвищуючи чутливість тварин до шоку. Гіперурикемія, викликана шоком, викликає уратну нефропатію, мікрокристалічні утворення в крові та фагоцитоз уратів у лейкоцитах. Паралельне лікування алопуринолом значно зменшило всі ці симптоми та покращило виживаність у стані шоку. В експерименті було вивчено вплив лікування алопуринолом на виживання у стані шоку у інгібованих оксонатом урикази тварин у тесті плавання. Результатом енергійної роботи м'язів є підвищення рівня молочної кислоти в крові, що спричиняє і гіперурикемію.</p> <p>В цьому експерименті досліджувався ступінь гіперурикемії, спричиненої пригніченням активності ферменту урикази при лікуванні оксонатом, а також те, як впливає ініційована гіперурикемія та її профілактика шляхом лікування алопуринолом на показники фізичної активності тварин.</p> <p>Для дослідження використовували лінію щурів CFY. Тест вимушеного плавання проводили за методом Френкла (Frenkl) та ін (1964), і фіксувався час виживання. К-сіль оксонової кислоти застосовували внутрішньочеревно при величині дози 250 мг/кг ваги за 1 годину до тесту плавання. Алопуринол застосовували внутрішньошлунково, за 1 годину і 12 годин до експерименту при величині дози 100 мг/кг ваги. При цих величинах дози було спровоковано відповідно повне гальмування урикази та ксантиноксидази. Були виділені наступні групи:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Контрольна група, що проходить лікування інертною речовиною / 17 тварин</li> <li>- Група, що проходить лікування оксоновою кислотою / 18 тварин</li> <li>- Група, що проходить лікування оксонатом та алопуринолом / 16 тварин</li> <li>- Група, що проходить лікування алопуринолом / 19 тварин</li> </ul> <p>Наприкінці випробування брали пробу крові у мертвих тварин шляхом проведення пункції серця, а тваринам проводили розтин.</p>



Рівень уратів у сироватці крові та ефект алопуринолу для сироваткового діалізату визначали за допомогою УФ-спектрометрії.

**ЕГІС Док. № 3141**

Як вже зазначалося, значна гіперурикемія може розвинутися в умовах клінічного шоку. Рівень крові в ураті збільшується залежно від ступеня тяжкості шоку у експериментальних тварин з ферментом урикази.

У дослідженні Джонсона (Johnson) та ін. (1969) продемонстровано, що оксонат селективно інгібує фермент урикази, а отже, пуриновий обмін тварин, що проходять лікування оксонатом, стає подібним до людського. Було продемонстровано, що у щурів, яким попередньо давали оксонат, в стані шоку спостерігається інтенсивна гіперурикемія. Інгібування урикази, викликане оксонатом, підвищує чутливість до шоку. Через ендогенну гіперурикемію, що розвинулася під час шоку, сечова кислота осідає в нирці, що призводить до уратової нефропатії. Згідно з нашою гіпотезою, це один із факторів виникнення ниркової недостатності у стані шоку. Паралельно високий рівень сечової кислоти в крові спричиняє осідання сечової кислоти in vivo у мікрокристалічній формі в крові. Згідно з дослідженнями, проведеними на комахах зеленоочках, фагоцитоз мікрокристалів лейкоцитами ініціює подальший важкий патологічний процес.

Завданням експерименту було вивчення ролі гіперурикемії у патології шоку та пошуком відповіді на наступні питання:

1. Чи можуть бути виявлені осідання сечової кислоти та мікрокристалічний фагоцитоз уратів білими кров'яними тільцями у крові інгібованих уриказою тварин у стані шоку?
2. Чи можна полегшити гіперурикемію в результаті лікування алопуринолом?
3. Чи може запобігти нефропатії, викликаній шоком, лікування алопуринолом?

Для дослідження використовували лінію щурів CFY. Тварин було розділено на 2 основні групи:

1. 4-годинний турнікетний шок (шок був викликаний тим, що задні кінцівки вивели з участі в кровообігу) у 36 тварин, а тварин лікували:
  - без лікування / 7 тварин
  - оксонатом / 11 тварин
  - оксонатом і алопуринолом / 11 тварин
  - алопуринолом / 7 тварин.

Через шість годин після розблокування тваринам випускали кров і проводили патологічне дослідження.

2. У групі виживання від шоку взяли участь 30 тварин. Шок був спричинений 5-годинним затисканням задніх кінцівок. Після посмертного забору крові тваринам проводили розтин. Тварин групи виживання лікували:
  - без лікування / 10 тварин
  - оксонатом / 10 тварин
  - оксонатом і алопуринолом / 10 тварин

Визначені параметри:



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- рівень уратів вимірювали методом ультрафіолетової спектроскопії в крові, що не містить білка</li> <li>- осадження уратів у каналцях нирок досліджувалося за допомогою макроскопічного та мікроскопічного дослідження нирок</li> <li>- уратовий фагоцитоз лейкоцитів визначали за допомогою поляризаційного мікроскопа</li> </ul>
2) вторинна фармакодинаміка	*
3) фармакологія безпеки	*
4) фармакодинамічні взаємодії	*
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні процедури та звіти про їх валідацію	*
2) поглинання	*
3) розподіл	*
4) обмін речовин	*
5) виведення	*
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	*
7) інші фармакокінетичні дослідження	*
4. фармацевтичної токсикології:	
1) токсичний ефект разової дози	-
2) токсичний ефект багаторазового застосування дози	<p>Тримісячний токсикологічний тест був проведений з Мілуритом у 1978 році Експериментальним інститутом хірургії Медичного університету Дебрецена. Мілурит (алопуринол) вводили в дозах 24, 72 та 225 мг/кг ваги на добу протягом 90 днів експериментальним щурам виду Лонг-Еванс. 80 щурів поділили на такі групи:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I група: охоплено 20 щурів, 10 самців та 10 самок. Їм давали 24 мг/кг ваги/день Мілуриту.</li> <li>• II група: охоплено 20 щурів, 10 самців та 10 самок. Їм давали 72 мг/кг ваги/день Мілуриту.</li> <li>• III група: охоплено 20 щурів, 10 самців та 10 самок. Їм давали 225 мг/кг ваги/день Мілуриту.</li> <li>• IV група: охоплено 20 щурів, 10 самців та 10 самок. Їм давали фізіологічний соляний розчин замість Мілуриту, але їх утримували та проводили лікування за тих самих обставин та умов, тому їх можна вважати контрольними тваринами.</li> </ul> <p><b>Результати експерименту:</b>  У добовій дозі 24 мг/кг ваги перорально протягом трьох місяців Мілурит не спричиняв у щурів змін клінічного стану, ваги, споживанні їжі та води, якісному та диференційному показниках крові порівняно з показниками контрольної групи.  При добовій дозі 72 мг/кг ваги перорально протягом трьох місяців споживання води значно збільшувалось у щурів порівняно з результатами тварин з контрольної групи, яким не проводили лікування препаратом, та тваринами, які отримували 24 мг/кг ваги Мілуриту.  Щоденні пероральні дози 225 мг/кг ваги Мілуриту, що давали протягом трьох місяців щурам IV групи, двічі спричиняли нападopodobні клінічні прояви хвороби та призвели до загибелі двох тварин. У 16-й групі вага тварин значно відрізнялася від ваги, що була</p>



zareєстрована у двох інших групах, яким проводили лікування, та у контрольній групі самців. Більше того, тварини групи 16 споживали значно менше їжі. Споживання води значно зросло у самців та самиць щурів IV групи, які отримали найбільші дози Мілуриту.

**Результати гістопатології:**

1. Експертиза проводилася на основі патологічної та гістопатологічної обробки, оцінки даних аналізів, а також порівняння з так званою нелікованою контрольною групою (20 експериментальних тварин), утримуваною в аналогічних умовах.
2. Мілурит, що вводився в дозі 24 мг/кг протягом 90 днів поспіль 20 експериментальним тваринам, не спричиняв змін, що вказували б на токсичний ефект, що демонструється описаними вище способами чи в паренхіматозних органах, або в центральній нервовій системі, ендокринних залозах, шлунково-кишковому тракті, а також в сечостатевої системі. Патологічні зміни, описані в цій групі, які мали бути виявлені в печінці, нирках, селезінці тощо напівгострого, напівгострого хронічного походження часто траплялися у формах, що містять еозинофільні гранулоцити, також їх можна віднести переважно до паразитозу, меншою частиною вони можуть розглядатися як такі, що мають інтеркурентний характер. Ці симптоми можна спостерігати і в контрольній групі.
3. Доза 72 мг/кг Мілуриту протягом 90 днів спричинила зміни запального характеру на слизовій оболонці дванадцятипалої кишки експериментальних тварин. Ці зміни набували сильніших проявів при дозах 225 мг/кг, що вводяться за той самий період, коли геморагічні, некротичні симптоми можна спостерігати на слизовій оболонці дванадцятипалої кишки, іноді вони поширюються і на підслизову оболонку. Ці ознаки можуть бути простежені до дратівливого впливу препарату.
4. Мілурит, який вводили в дозі 225 мг/кг протягом 90 днів, спровокував дегенеративні зміни, що здаються незворотними в нирках більшості експериментальних тварин різного ступеня тяжкості.
5. Напівгострі, напівгострі хронічні зміни запального характеру, що містять часто еозинофільні гранулоцити, що відбуваються в певних органах, таких як печінка, нирки, шлунково-кишковий тракт, спричинені переважно паразитозом, в меншому ступені можуть розглядатися як зміни, що мають інтеркурентний характер.
6. Гостре повнокров'я, описане в усіх експериментальних груп, що вражає печінку, мозок, серце та легені тощо, є симптомом, що пов'язується з отруєнням, і, таким чином, є неважливим з експериментальної точки зору.



	7. Свіжі крововиливи, виявлені у тварин, можуть розглядатися як мікротравми, що виникають під час транспортування.
3) генотоксичність: in vitro	*
in vivo (в тому числі додаткова оцінка токсикокінетики)	*
4) канцерогенність:	*
тривалі дослідження	*
короткострокові дослідження або середньострокові дослідження	*
додаткові дослідження	*
5) токсичний ефект на репродуктивну функцію і внутрішньоутробний розвиток:	*
вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	*
ембріотоксичність	*
токсичний ефект на внутрішньоутробний розвиток плоду та у післяпологовий період	*
дослідження, протягом яких препарат вводять потомству (незрілим тваринам) та/або довгострокові ефекти оцінюються	*
6) місцева толерантність	*
7) додаткові дослідження токсичного ефекту:	*
антигенність (вироблення антитіл)	*
імунотоксичність	*
Дослідження механізму дії препарату	*
медикаментозна залежність	*
токсичний ефект метаболіту	*
токсичний ефект домішки	*
інше	*
5. Висновки доклінічного дослідження	<p>Результати первинного фармакодинамічного експерименту показали, що лікування оксонатом у щурів викликає пригнічення ферменту урикази. У цих тварин максимальна робота м'язів, викликана тестом вимушеного плавання, викликала гіперурикемію. Лікування оксонатом не погіршило показники щурів і не спричинило осаду уратів у нирці. Пригнічення ксантиноксидази при лікуванні алопуринолом запобігало виникненню гіперурикемії, а також суттєво збільшувало фізичну працездатність порівняно з лікуванням оксонатом, особливо в контрольній групі тварин.</p> <p>Лікування алопуринолом збільшує показники виживання у стані шоку. Алопуринол можна застосовувати для полегшення гіперурикемії, спричиненої шоком, що посилюється гіперурикемією, спричиненою оксонатом, та уратовою нефропатією. У випадку шоку, що викликаний інгібуванням урикази (і частково без інгібування), урати можуть бути осаджені in vivo в крові; як результат, лейкоцити в периферичній крові виявляють фагоцитоз мікрокристалів, якого можна запобігти попередньою обробкою алопуринолом. УФ-спектрофотометричний аналіз сироваткового діалізату може бути використаний для контролю накопичення метаболіту, викликаного шоком, та визначення ефекту алопуринолу. Дослідження дозволяє припустити, що сприятливий</p>



	<p>вплив лікування алопуринолом можна очікувати, виходячи з патологічного впливу гіперурикемії на порушення обміну речовин, викликаного шоквим станом. При профілактиці гіперурикемії очікується сприятливий терапевтичний ефект у разі різкого порушення обміну речовин.</p> <p>На закінчення тримісячного дослідження токсичного ефекту багаторазового застосування дози послідовність табличних показників та біометричне порівняння дозволяють припустити, що збільшення споживання води та зменшення споживання їжі, а також втрата ваги та захворювання, що проявляються клінічними симптомами у самців групи IV, були індуковані досліджуваною речовиною. Можна констатувати, що запальні зміни у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки, викликані дозою Мілурита 72 та 225 мг/кг ваги, що вводяться протягом 90 днів поспіль, мають середню тяжкість у попередній групі та більш яскраво проявляються в останній, імовірно, це може бути віднесено до подразнюючої дії препарату. Далі можна припустити, що Мілурит у дозі 225 мг/кг має уражаючу дію на функцію нирок, яка проявляється у вигляді дегенеративних змін, на перший погляд, незворотних.</p>
--	--

\* генеричний препарат, тому жодних доклінічних досліджень не проводилося. Інформація ґрунтувалася на літературних даних

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

(підпис)

\_\_\_\_\_

(ПІБ)

ТЕРЕКЛАД ВИКСНА ЛА  
 МЕЛЬНИК Г.В.  
 ДИПЛОМ КВ № 4561772



# **Звіти**

## **про клінічні випробування**

### **МІЛУРИТ®, таблетки по 150 мг**

**по 30, або по 50, або по 60, або по 70, або по 80, або по 90, або по 100, або по 120 таблеток у флаконі;**

**по 1 флакону в картонній коробці та по 10 таблеток у блістері; по 3, або по 4, або по 5, або по 6, або по 7, або по 8, або по 9, або по 10 або по 12 блістерів в картонній коробці**

**виробництва ЗАТ Фармацевтичний Завод  
ЕГІС**



## CLINICAL TRIAL REPORT

2

1. Name of the medicinal product (marketing authorization number if any)	Milurit 150 mg tablets
2. Applicant	Egis Pharmaceuticals PLC
3. The manufacturer	Egis Pharmaceuticals PLC
4. Conducted studies:	yes <u>no</u> if not, justify  See <b>Justification for not submitting bioequivalence study results</b>
1) the type of the medicinal product registered or planned to be registered	generic
5. Full name of the clinical trial, clinical trial encoded number	
6. Clinical trial phase	
7. Clinical trial period	
8. Countries where the clinical trial was conducted	
9. The number of subjects	
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	
11. Clinical trial design	
12. Main inclusion criteria	
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	
14. Reference drug, dosage, method of administration, strength	
15. Concomitant therapy	
16. Efficacy evaluation criteria	
17. Safety evaluation criteria	
18. Statistical methods	
19. Demographic indices of the study population (gender, age, race, etc.)	
20. Efficacy results	
21. Safety results	
22. Conclusion	

Applicant

(Marketing Authorisation Holder)

  
 \_\_\_\_\_  
 (signature)

Dr. HARASZTI CSABA  
 \_\_\_\_\_  
 (Full name)



### ***Justification for not submitting bioequivalence study results***

**Product: Milurit (allopurinol) 150 mg tablets**

**Applicant / Manufacturer: EGIS PLC, Hungary**

Date: 27/April/2020

EGIS has conducted the following bioequivalence study with Milurit tablets containing 200 mg allopurinol, which supports the registration of Milurit 150 mg tablets.

A comparative bioavailability study (*Lambda Therapeutic Research Inc. Project number 0143-17 / Egis study code: MC-0227*) was performed. In a single dose, randomised, four-period, full-replicate crossover study bioequivalence of Allopurinol 200 mg tablet (Test) vs. Zyloric® 200 mg tablet (Reference) taken in healthy male and female volunteers was evaluated under fed conditions.

The objective of the study was to determine and compare the rate and the extent of absorption of allopurinol from the Test and the Reference product and to evaluate the safety and tolerability of a single oral dose of investigational medicinal products under fed conditions.

Bioequivalence of the Test and Reference formulation was proved. The 90% CI for the Test/Reference ratio of geometric means for  $AUC_{(0-t)}$  of allopurinol is completely contained within the acceptance range of 80.00-125.00%. For  $C_{max}$  of allopurinol the Test/Reference ratio of geometric means falls within the acceptance range of 80.00-125.00% and its 90% CI are contained within the widened acceptance limits of 71.27 - 140.31%. Reference scaled average bioequivalence approach was used for widening the acceptance range as the intra-subject variability of the reference formulation exceeded 30%. (See tabulated results below and Clinical Summary for details in the Attachment 3).

**Table 2.7.1.4.4-1 Pharmacokinetics data for allopurinol in Project No. 0143-17 (Egis code: MC-0227)**

Pharmacokinetic Parameter	Arithmetic Means ( $\pm$ SD)	
	Test Product-T	Reference Product-R
$AUC_{(0-t)}$	2774.988 $\pm$ 1292.6051	2902.777 $\pm$ 1541.2868
$AUC_{(0-\infty)}$	2843.719 $\pm$ 1318.0268 <sup>^</sup>	2963.127 $\pm$ 1549.4605 <sup>§</sup>
$C_{max}$	1039.579 $\pm$ 549.4632	1288.116 $\pm$ 841.8119
$t_{max}$ <sup>1</sup>	2.250 (0.333 - 6.000)	2.509 (0.500 - 6.000)

<sup>1</sup>Median (Min - Max).

<sup>^</sup>N = 67 observations and <sup>§</sup>N = 70 observations.



**Table 2.7.1.4.4-2 Additional pharmacokinetics data for allopurinol in Project No. 0143-17 (Egis code: MC-0227)**

Plasma concentration curves where	Related Information
$AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-\infty)} < 0.8^1$	None
$C_{max}$ is the first point	None
Pre-dose sample > 5% $C_{max}$	None

<sup>1</sup>Only if the last sampling point of  $AUC_{(0-t)}$  is less than 72h.

**Table 2.7.1.4.4-3 Bioequivalence evaluation of allopurinol in Project No. 0143-17 (Egis code: MC-0227)**

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean Ratio Test/Reference	90% Confidence Intervals	CV% <sup>1</sup>
$AUC_{(0-t)}$	96.9	93.63 - 100.19	14.7
$C_{max}$	84.8	76.28 - 94.17	46.9

<sup>1</sup>Estimated from the Residual Mean Squares using only the reference product data.

EGIS is on the opinion, that the results of this bioequivalence study is supportive for the registration of Milurit 150 mg tablets, since all **biowaiver** criteria (*in line with CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr\*\**) are met:

- Allopurinol has linear pharmacokinetics in the therapeutic dose range.
- Both strengths were manufactured by the same manufacturing process.
- The qualitative composition of the different strengths is the same.
- The compositions of the two strengths of Allopurinol tablets are quantitatively proportional. The ratio between amounts of each active ingredient and excipients is the same in all strengths (please refer to Attachment 1).
- The dissolution profiles for the 150 mg strength are similar to the 200 mg strengths (please refer to the Attachment 2).

With regard to the linearity of allopurinol, in line with CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr\*\* pharmacokinetics is considered to be linear if the difference in dose-adjusted mean AUCs is no more than 25% when comparing the studied strength in the bioequivalence study and the strength(s) for which a waiver is considered. In a four-way crossover comparative study, the pharmacokinetics of single dose of 100 and 300 mg allopurinol injections for i.v. administration and 100 mg and 300 mg oral formulation was evaluated.<sup>1</sup> From the results of the study the AUCs, the dose adjusted AUCs and the ratio of dose adjusted AUCs for 100 mg and 300 mg allopurinol oral formulations are presented in the Table below:

Strength of allopurinol oral formulations	Mean $AUC_{inf}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ )	Mean $AUC_{inf}$ adjusted to 100 mg dose ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ )	Ratio of dose adjusted mean $AUC_{inf-s}$ (%)
100 mg	1.03	1.03	83.7
300 mg	3.69	1.23	

Based on the ratio of dose adjusted mean  $AUC_{inf-s}$  linearity of allopurinol between 100 mg and 300 mg dose range is proved as per guideline. The linearity of the pharmacokinetics of allopurinol is supported by the fact that the steady state plasma concentration of oxypurinol (main active metabolite of allopurinol) increased linearly over a dose range of 50-600 mg allopurinol.<sup>2</sup>

Since the general biowaiver criteria are met, the results of the comparative bioavailability study of Milurit 200 mg tablets designed and performed according to the requirement of EMA Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*) highly support the bioequivalence of the 150 mg strength.

---

Anna Cseh, MD  
Medical Director

1. Richard O. Day, Garry G. Graham, Mark Hicks, Andrew J. McLachlan, Sophie L. Stocker and Kenneth M. Williams: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Allopurinol and Oxypurinol. Clin Pharmacokinet 2007; 46 (8): 623-644
2. S. Graham, R.O. Day, H. Wong, A.J. McLachlan, L. Bregendal, J.O. Miners and D.J. Birkett: Pharmacodynamics of oxypurinol after administration of allopurinol to healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 1996; 41: 299-304



### Justification for not submitting bioequivalence study results

**Product: Milurit (allopurinol) 150 mg tablets**

**Applicant / Manufacturer: EGIS PLC, Hungary**

Date: 27/April/2020

EGIS has conducted the following bioequivalence study with Milurit tablets containing 200 mg allopurinol, which supports the registration of Milurit 150 mg tablets.

A comparative bioavailability study (*Lambda Therapeutic Research Inc. Project number 0143-17 / Egis study code: MC-0227*) was performed. In a single dose, randomised, four-period, full-replicate crossover study bioequivalence of Allopurinol 200 mg tablet (Test) vs. Zyloric® 200 mg tablet (Reference) taken in healthy male and female volunteers was evaluated under fed conditions.

The objective of the study was to determine and compare the rate and the extent of absorption of allopurinol from the Test and the Reference product and to evaluate the safety and tolerability of a single oral dose of investigational medicinal products under fed conditions.

Bioequivalence of the Test and Reference formulation was proved. The 90% CI for the Test/Reference ratio of geometric means for  $AUC_{(0-t)}$  of allopurinol is completely contained within the acceptance range of 80.00-125.00%. For  $C_{max}$  of allopurinol the Test/Reference ratio of geometric means falls within the acceptance range of 80.00-125.00% and its 90% CI are contained within the widened acceptance limits of 71.27 - 140.31%. Reference scaled average bioequivalence approach was used for widening the acceptance range as the intra-subject variability of the reference formulation exceeded 30%. (See tabulated results below and Clinical Summary for details in the Attachment 3).

**Table 2.7.1.4.4-1 Pharmacokinetics data for allopurinol in Project No. 0143-17 (Egis code: MC-0227)**

Pharmacokinetic Parameter	Arithmetic Means ( $\pm$ SD)	
	Test Product-T	Reference Product-R
$AUC_{(0-t)}$	2774.988 $\pm$ 1292.6051	2902.777 $\pm$ 1541.2868
$AUC_{(0-\infty)}$	2843.719 $\pm$ 1318.0268 <sup>^</sup>	2963.127 $\pm$ 1549.4605 <sup>§</sup>
$C_{max}$	1039.579 $\pm$ 549.4632	1288.116 $\pm$ 841.8119
$t_{max}$ <sup>1</sup>	2.250 (0.333 - 6.000)	2.509 (0.500 - 6.000)

<sup>1</sup>Median (Min - Max).

<sup>^</sup>N = 67 observations and <sup>§</sup>N = 70 observations.



**Table 2.7.1.4.4-2 Additional pharmacokinetics data for allopurinol in Project No. 0143-17 (Egis code: MC-0227)**

Plasma concentration curves where	Related Information
$AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-\infty)} < 0.8^1$	None
$C_{max}$ is the first point	None
Pre-dose sample $> 5\% C_{max}$	None

<sup>1</sup>Only if the last sampling point of  $AUC_{(0-t)}$  is less than 72h.

**Table 2.7.1.4.4-3 Bioequivalence evaluation of allopurinol in Project No. 0143-17 (Egis code: MC-0227)**

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean Ratio Test/Reference	90% Confidence Intervals	CV% <sup>1</sup>
$AUC_{(0-t)}$	96.9	93.63 - 100.19	14.7
$C_{max}$	84.8	76.28 - 94.17	46.9

<sup>1</sup>Estimated from the Residual Mean Squares using only the reference product data.

EGIS is on the opinion, that the results of this bioequivalence study is supportive for the registration of Milurit 150 mg tablets, since all **biowaiver** criteria (*in line with CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr\*\**) are met:

- Allopurinol has linear pharmacokinetics in the therapeutic dose range.
- Both strengths were manufactured by the same manufacturing process.
- The qualitative composition of the different strengths is the same.
- The compositions of the two strengths of Allopurinol tablets are quantitatively proportional. The ratio between amounts of each active ingredient and excipients is the same in all strengths (please refer to Attachment 1).
- The dissolution profiles for the 150 mg strength are similar to the 200 mg strengths (please refer to the Attachment 2).

With regard to the linearity of allopurinol, in line with CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr\*\* pharmacokinetics is considered to be linear if the difference in dose-adjusted mean AUCs is no more than 25% when comparing the studied strength in the bioequivalence study and the strength(s) for which a waiver is considered. In a four-way crossover comparative study, the pharmacokinetics of single dose of 100 and 300 mg allopurinol injections for i.v. administration and 100 mg and 300 mg oral formulation was evaluated.<sup>1</sup> From the results of the study the AUCs, the dose adjusted AUCs and the ratio of dose adjusted AUCs for 100 mg and 300 mg allopurinol oral formulations are presented in the Table below:



Strength of allopurinol oral formulations	Mean $AUC_{inf}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ )	Mean $AUC_{inf}$ adjusted to 100 mg dose ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ )	Ratio of dose adjusted mean $AUC_{inf-s}$ (%)
100 mg	1.03	1.03	83.7
300 mg	3.69	1.23	

Based on the ratio of dose adjusted mean  $AUC_{inf-s}$  linearity of allopurinol between 100 mg and 300 mg dose range is proved as per guideline. The linearity of the pharmacokinetics of allopurinol is supported by the fact that the steady state plasma concentration of oxypurinol (main active metabolite of allopurinol) increased linearly over a dose range of 50-600 mg allopurinol.<sup>2</sup>

Since the general biowaiver criteria are met, the results of the comparative bioavailability study of Milurit 200 mg tablets designed and performed according to the requirement of EMA Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr\*\*) highly support the bioequivalence of the 150 mg strength.

Egis Pharmaceuticals Plc,  
Medical Affairs,  
Lehel utca 15, Budapest,  
H -1134, Hungary

Anna Cseh Szécsényi  
Director of Medical Affairs  
QPPV

Закрите Акционерное Общество  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД ЭГИС  
Будапешт, Венгрия

Date:

1. Richard O. Day, Garry G. Graham, Mark Hicks, Andrew J. McLachlan, Sophie L. Stocker and Kenneth M. Williams: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Allopurinol and Oxypurinol. Clin Pharmacokinet 2007; 46 (8): 623-644
2. S. Graham, R.O. Day, H. Wong, A.J. McLachlan, L. Bregendal, J.O. Miners and D.J. Birkett: Pharmacodynamics of oxypurinol after administration of allopurinol to healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 1996; 41: 299-304



## Обґрунтування неподання результатів дослідження біоеквівалентності

Лікарський засіб: Мілурит (алопуринол) 150 мг, таблетки

Заявник / Виробник: ЗАТ «Фармацевтичний завод ЕГІС», Угорщина /EGIS  
Pharmaceuticals PLC, Hungary

Дата: 27 квітня 2020 року

ЗАТ «Фармацевтичний завод ЕГІС» провело дослідження біоеквівалентності з препаратом «Мілурит (алопуринол) 200 мг, таблетки», що свідчить на користь реєстрацію препарату «Мілурит (алопуринол) 150 мг, таблетки».

Було проведено порівняльне дослідження біодоступності (Номер проекту компанії «Лямбда Терапьютік Рісерч Інк.» (*Lambda Therapeutic Research Inc.*) 0143-17 / Код дослідження ЗАТ «Фармацевтичний завод ЕГІС»: МС-0227). У рандомізованому повністю реплікаційному перехресному дослідженні з разовою дозою та чотирма періодами досліджувалась біоеквівалентність препарату «Мілурит (алопуринол) 200 мг, таблетки» (випробовуваний препарат) у порівнянні з препаратом «Зілорік® 200 мг, таблетки» (препарат порівняння) при застосуванні у здорових добровольців чоловічої і жіночої статі на фоні прийому їжі.

Ціль дослідження полягала в тому, щоб визначити і порівняти швидкість і ступінь абсорбції алопуринолу з випробовуваного препарату та препарату порівняння і оцінити безпеку та переносимість перорального застосування на фоні прийому їжі одноразової дози обох препаратів.

У дослідження було доведено біоеквівалентність випробовуваного препарату та препарату порівняння. При довірчому інтервалі 90% середні геометричні для  $AUC_{(0-t)}$  алопуринолу для співвідношення «Випробовуваний препарат/Препарат порівняння» повністю входить у допустимі межі 80,00-125,00%. Середні геометричні для  $C_{max}$  алопуринолу для співвідношення «Випробовуваний препарат/Препарат порівняння» знаходиться в межах діапазону прийнятних значень 80,00-125,00%, а його 90% ДІ знаходиться в розширених допустимих межах 71,27 - 140,31%. Оскільки внутрішньосуб'єктна варіабельність препарату порівняння перевищувала 30%, для розширення діапазону прийнятних значень використовувався підхід з розширенням меж визнання біоеквівалентності препарату порівняння (RSABE). (Для отримання додаткової інформації див. таблицю результатів нижче і Резюме клінічних досліджень у Додатку 3).



**Таблиця 2.7.1.4.4-1. Фармакокінетичні дані для алопуринолу Проект № 0143-17 (Код дослідження ЗАТ «Фармацевтичний завод ЕГІС»: МС-0227)**

Фармакокінетичний параметр	Середні арифметичні ( $\pm$ СВ)	
	Випробовуваний препарат - Т	Препарат порівняння - Р
AUC <sub>(0-t)</sub>	2774,988 $\pm$ 1292,6051	2902,777 $\pm$ 1541,2868
AUC <sub>(0-<math>\infty</math>)</sub>	2843,719 $\pm$ 1318,0268	2963,127 $\pm$ 1549,4605 <sup>^</sup>
C <sub>max</sub>	1039,579 $\pm$ 549,4632	1288,116 $\pm$ 841,8119
t <sub>max</sub> <sup>1</sup>	2,250 (0,333 - 6,000)	2,509 (0,500 - 6,000)

<sup>1</sup>Медіана (Мінім. - Максим.).

<sup>^</sup>N = 67 спостережень и <sup>\$</sup>N = 70 спостережень.

**Таблиця 2.7.1.4.4-2. Додаткові фармакокінетичні дані для алопуринолу у Проекті № 0143-17 (Код дослідження ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС: МС-0227)**

Криві «концентрація в плазмі крові - час», де:	Пов'язана інформація
AUC <sub>(0-t)</sub> /AUC <sub>(0-<math>\infty</math>)</sub> < 0,8 <sup>1</sup>	Відсутня
C <sub>max</sub> є першою точкою	Відсутня
Зразок плазми крові до прийому препарату > 5% C <sub>max</sub> None	Відсутня

<sup>1</sup>Тільки якщо час визначення AUC<sub>(0-t)</sub> після забору крові менше 72 год.

**Таблиця 2.7.1.4.4-3. Оцінка біоеквівалентності алопуринолу у Проекті № 0143-17 (Код дослідження ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС: МС-0227)**

Фармакокінетичний параметр	Середні геометричні співвідношення «Випробовуваний препарат/Препарат порівняння»	90% довірчі інтервали	КВ (коефіцієнт варіації), % <sup>1</sup>
AUC <sub>(0-t)</sub>	96,9	93,63 – 100,19	14,7
C <sub>max</sub>	84,8	76,28 – 94,17	46,9

<sup>1</sup>Оцінюється за залишковими середніми квадратами з використанням тільки даних про препарат порівняння.

ЗАТ «Фармацевтичний завод ЕГІС» вважає, що результати цього дослідження біоеквівалентності свідчать на користь реєстрації препарату «Мілурит 150 мг,



таблетки», оскільки всі критерії біоєвейверу (відповідно до CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*) задоволені:

- Алопуринол володіє лінійною фармакокінетикою в діапазоні терапевтичних доз.
- Обидва дозування (Мілурит 150 мг, таблетки і Мілурит 200 мг, таблетки) були вироблені відповідно до одної технології виробництва.
- Обидва дозування (Мілурит 150 мг, таблетки і Мілурит 200 мг, таблетки) мають однаковий якісний склад.
- Склад обох дозувань алопуринолу (Мілурит 150 мг, таблетки і Мілурит 200 мг, таблетки) — кількісно пропорційний. Співвідношення між кількостями кожної діючої і допоміжної речовини є однаковим для обох дозувань (Мілурит 150 мг, таблетки і Мілурит 200 мг, таблетки) (див. Додаток 1).
- Профілі розчинення препарату «Мілурит 150 мг, таблетки» аналогічні профілям розчинення препарату «Мілурит 200 мг, таблетки» (див. Додаток 2).

Що стосується лінійності алопуринолу, то відповідно до Керівництва ЕМА щодо досліджень біоеквівалентності CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\* фармакокінетика вважається лінійною, якщо різниця в середніх AUC з поправкою на дозу становить не більше 25% при порівнянні дозування, досліджуваного у дослідження біоеквівалентності з дозуванням(и), для яких розглядається проведення біоєвейверу. Фармакокінетика разової дози алопуринолу для внутрішньовенного введення, розчину для ін'єкцій 100 і 300 мг з алопуринолом 100 і 300 мг для перорального застосування була оцінена у перехресному порівняльному дослідженні з чотирма сценаріями порівняння з препаратом порівняння. <sup>1</sup>AUC, AUC з коригуванням дози і співвідношення AUC з коригуванням дози для пероральних складів алопуринолу 100 мг і 300 мг, що були отримані у цьому дослідженні, представлені в таблиці нижче:

Дозування пероральних форм алопуринолу	Середня AUC <sub>inf</sub> (мкг*год/л)	Середня AUC <sub>inf</sub> , що скоригована для дози 100 мг (мкг*год/л)	Співвідношення AUC <sub>inf-s</sub> з коригуванням дози (%)
100 мг	1,03	1,03	83,7
300 мг	3,69	1,23	

Відповідно до Керівництва ЕМА щодо досліджень біоеквівалентності лінійність алопуринолу в діапазоні доз від 100 до 300 мг доведена на підставі співвідношення AUC<sub>inf-s</sub> з коригуванням дози. Лінійність фармакокінетики алопуринолу підтверджується тим фактом, що рівноважна концентрація оксипуринолу (основного активного метаболіту алопуринолу) в плазмі крові лінійно зростала в діапазоні доз алопуринолу 50-600 мг.<sup>2</sup>

Оскільки загальні критерії біоєвейверу задоволені, результати порівняльного дослідження біодоступності препарату «Мілурит 200 мг, таблетки», розробленого і





таблетки

Мілурит (алопуринол) 150 мг,

проведеного відповідно до вимог Керівництва ЕМА щодо досліджень біоеквівалентності (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr\*\*) високою мірою свідчать на користь біоеквівалентності препарату «Мілурит 150 мг, таблетки».

Анна Чех (Anna Cseh), Доктор медицини  
Директор з медичних питань

ТЕРЕКЛАД ВИКСНА ЛА  
МЕЛЬНИК Г.В.  
ДИПЛОМ КВ № 4561772

1. Richard O. Day, Garry G. Graham, Mark Hicks, Andrew J. McLachlan, Sophie L. Stocker and Kenneth M. Williams: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Allopurinol and Oxypurinol. Clin Pharmacokinet 2007; 46 (8): 623-644
2. S. Graham, R.O. Day, H. Wong, A.J. McLachlan, E. Bregendal, J.O. Miners and D.J. Birkett: Pharmacodynamics of oxypurinol after administration of allopurinol to healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 1996; 41: 299-304

