

# **Звіти**

## **про доклінічне дослідження**

**МІЛУРИТ®, таблетки по 200 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**

## 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></p> <p>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



Ірина Вірна  
І





	<p>- рівень уратів вимірювали методом ультрафіолетової спектроскопії в крові, що не містить білка</p> <p>- осадження уратів у каналцях нирок досліджувалося за допомогою макроскопічного та мікроскопічного дослідження нирок</p> <p>- уратовий фагоцитоз лейкоцитів визначали за допомогою поляризаційного мікроскопа</p>
2) вторинна фармакодинаміка	*
3) фармакологія безпеки	*
4) фармакодинамічні взаємодії	*
<b>3. Фармакокінетика:</b>	
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	*
<b>4. фармацевтичної токсикології:</b>	
1) токсичний ефект разової дози	-
2) токсичний ефект багаторазового застосування дози	<p>Тримісячний токсикологічний тест був проведений з Мілуридом у 1978 році Експериментальним інститутом хірургії Медичного університету Дебрецена.</p> <p>Мілурид (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 Мілуриду.</li> <li>• II група: охоплено 20 щурів, 10 самців та 10 самок. Їм давали 72 мг/кг ваги/день Мілуриду.</li> <li>• III група: охоплено 20 щурів, 10 самців та 10 самок. Їм давали 225 мг/кг ваги/день Мілуриду.</li> <li>• IV група: охоплено 20 щурів, 10 самців та 10 самок. Їм давали фізіологічний соляний розчин замість Мілуриду, 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></p> <p>У добовій дозі 24 мг/кг ваги перорально протягом трьох місяців Мілурид не спричиняв у щурів змін клінічного стану, ваги, споживанні їжі та води, якісному та диференційному показниках крові порівняно з показниками контрольної групи.</p> <p>При добовій дозі 72 мг/кг ваги перорально протягом трьох місяців споживання води значно збільшувалося у щурів порівняно з результатами тварин з контрольної групи, яким не проводили лікування препаратом, та тваринами, які отримували 24 мг/кг ваги Мілуриду.</p> <p>Щоденні пероральні дози 225 мг/кг ваги Мілуриду, що давали протягом трьох місяців щурам IV групи, двічі спричиняли нападоподібні 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 шоківим 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 ВИКОНАЛА  
МЕЛЬНИК Г.В.  
ДИПЛОМ КВ № 4561772



# **Звіти**

## **про клінічні випробування**

**МІЛУРИТ®, таблетки по 200 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

1. Name of the medicinal product (marketing authorization number if any)	Milurit 200 mg tablets
2. Applicant	Egis Pharmaceuticals PLC
3. The manufacturer	Egis Pharmaceuticals PLC
4. Conducted studies:	<u>yes</u> no    if not, justify
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	A Four-Way Crossover, Randomized, Two-Sequence, Full Replicate, Open-label, Single-dose, Fed, Bioequivalence Study of Allopurinol 200 mg tablets (EGIS) Versus Zyloric 200 mg tablets, in Normal, Healthy, Non-Smoking Male and Female Subjects MC-0227
6. Clinical trial phase	phase I (bioequivalence study)
7. Clinical trial period	from 08/04/2017      to 10/05/2017
8. Countries where the clinical trial was conducted	Canada
9. The number of subjects	planned: 36 actual: 36
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary Objective: To demonstrate and assess the bioequivalence between the following products under fed conditions: Test Product (T): Allopurinol 200 mg Tablet Reference Product (R): Zyloric (allopurinol) 200 mg Tablet  Secondary Objective: To monitor the safety and tolerability of a single oral dose of investigational medicinal products.
11. Clinical trial design	randomized, four-way crossover, two-sequence, full-replicate, open-label, single-dose, fed
12. Main inclusion criteria	Healthy, non-smoking male or female volunteers within the age range of 18 to 65 years (both inclusive), having a Body Mass Index (BMI) greater than or equal to 18.5 kg/m <sup>2</sup> and less than or equal to 29.9 kg/m <sup>2</sup> . They had negative tests for drugs of abuse, alcohol, nicotine, hepatitis B-surface antigen, hepatitis C and human immunodeficiency virus (HIV). They did not have any significant diseases or clinically significant abnormal findings during screening, medical history, physical & clinical examinations, laboratory evaluations, 12-lead ECG recording and vital signs measurement. They were able to comprehend the nature of the study, to provide consent and to allow completion of all assessments. They were willing to use an acceptable and effective method of contraception during the study. Female volunteers had a negative pregnancy test.
13. Investigational medicinal product, method of	Allopurinol 200 mg tablets (EGIS)

administration, strength	single oral dose (200 mg) was administered to the subjects at 30 minutes after serving the high fat meal. The IMP was administered in sitting posture with 240 mL of drinking water at ambient temperature. The IMP administration was carried out as per the randomization schedule and under open-label conditions.																																									
14. Reference drug, dosage, method of administration, strength	Zyloric 200 mg tablets single oral dose (200 mg) was administered to the subjects at 30 minutes after serving the high fat meal. The IMP was administered in sitting posture with 240 mL of drinking water at ambient temperature. The IMP administration was carried out as per the randomization schedule and under open-label conditions.																																									
15. Concomitant therapy	NA																																									
16. Efficacy evaluation criteria	For efficacy evaluation, a total of 22 blood samples were collected in each period at the time points specified in the protocol. Standard non-compartmental pharmacokinetic parameters were derived for Allopurinol.																																									
17. Safety evaluation criteria	Safety was assessed from the screening period to the end of the study. It was assessed through clinical examinations, vital signs assessment, 12-lead Electrocardiogram (ECG), clinical laboratory parameters (e.g. biochemistry, hematology, serology and urinalysis), subjective symptomatology and monitoring of adverse events.																																									
18. Statistical methods	Descriptive statistics are calculated and reported for all pharmacokinetic parameters of Allopurinol.  ANOVA, power and ratio analysis for ln-transformed pharmacokinetic parameters $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ and $AUC_{0-\infty}$ for Allopurinol are computed.  Using two-one sided tests for bioequivalence, 90% confidence intervals for the ratio of the geometric least-squares means between drug formulations are calculated for ln-transformed pharmacokinetic parameters $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ and $AUC_{0-\infty}$ for Allopurinol.																																									
19. Demographic indices of the study population (gender, age, race, etc.)	<table border="1" style="display: inline-table; margin-right: 20px;"> <thead> <tr> <th>Gender</th> <th>Count</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Female</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>18</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="display: inline-table;"> <thead> <tr> <th>Race</th> <th>Count</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Caucasian</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Black</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Hispanic of Latino</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Asian</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>N=36</th> <th>Age (years)</th> <th>Height (cm)</th> <th>Weight (kg)</th> <th>BMI Value (kg/m<sup>2</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>min</td> <td>18</td> <td>153,9</td> <td>55</td> <td>19,3</td> </tr> <tr> <td>max</td> <td>62</td> <td>190,6</td> <td>103,4</td> <td>29,9</td> </tr> <tr> <td>mean</td> <td>39,4</td> <td>168,8</td> <td>74,2</td> <td>25,9</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>11,67</td> <td>8,98</td> <td>12,37</td> <td>2,75</td> </tr> </tbody> </table>	Gender	Count	Female	18	Male	18	Race	Count	Caucasian	17	Black	12	Hispanic of Latino	4	Asian	3	N=36	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI Value (kg/m <sup>2</sup> )	min	18	153,9	55	19,3	max	62	190,6	103,4	29,9	mean	39,4	168,8	74,2	25,9	SD	11,67	8,98	12,37	2,75
Gender	Count																																									
Female	18																																									
Male	18																																									
Race	Count																																									
Caucasian	17																																									
Black	12																																									
Hispanic of Latino	4																																									
Asian	3																																									
N=36	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI Value (kg/m <sup>2</sup> )																																						
min	18	153,9	55	19,3																																						
max	62	190,6	103,4	29,9																																						
mean	39,4	168,8	74,2	25,9																																						
SD	11,67	8,98	12,37	2,75																																						
20. Efficacy results	<p>The pharmacokinetic parameters of Allopurinol for Test Product-T and Reference Product-R are summarized in the following table:</p> <p><b>Descriptive Statistics of Formulation Means for Allopurinol (N = 36)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameters (Units)</th> <th colspan="2">Mean ± SD (untransformed data)</th> </tr> <tr> <th>Test Product-T (N = 72 Observations)</th> <th>Reference Product-R (N = 72 Observations)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>T_{max}</math> (h)*</td> <td>2.250 (0.333 - 6.000)</td> <td>2.509 (0.500 - 6.000)</td> </tr> <tr> <td><math>C_{max}</math> (ng/mL)</td> <td>1039.579 ± 549.4632</td> <td>1288.116 ± 841.8119</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (ng.h/mL)</td> <td>2774.988 ± 1292.6051</td> <td>2902.777 ± 1541.2868</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-\infty}</math> (ng.h/mL)</td> <td>2843.719 ± 1318.0268<sup>^</sup></td> <td>2963.127 ± 1549.4605<sup>s</sup></td> </tr> <tr> <td><math>\lambda_z</math> (1/h)</td> <td>0.743 ± 0.1062<sup>^</sup></td> <td>0.725 ± 0.1268<sup>s</sup></td> </tr> <tr> <td><math>t_{1/2}</math> (h)</td> <td>0.952 ± 0.1402<sup>^</sup></td> <td>0.990 ± 0.2014<sup>s</sup></td> </tr> <tr> <td>AUC %Extrap obs (%)</td> <td>1.261 ± 0.7034<sup>^</sup></td> <td>1.397 ± 0.8954<sup>s</sup></td> </tr> </tbody> </table>	Parameters (Units)	Mean ± SD (untransformed data)		Test Product-T (N = 72 Observations)	Reference Product-R (N = 72 Observations)	$T_{max}$ (h)*	2.250 (0.333 - 6.000)	2.509 (0.500 - 6.000)	$C_{max}$ (ng/mL)	1039.579 ± 549.4632	1288.116 ± 841.8119	$AUC_{0-t}$ (ng.h/mL)	2774.988 ± 1292.6051	2902.777 ± 1541.2868	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	2843.719 ± 1318.0268 <sup>^</sup>	2963.127 ± 1549.4605 <sup>s</sup>	$\lambda_z$ (1/h)	0.743 ± 0.1062 <sup>^</sup>	0.725 ± 0.1268 <sup>s</sup>	$t_{1/2}$ (h)	0.952 ± 0.1402 <sup>^</sup>	0.990 ± 0.2014 <sup>s</sup>	AUC %Extrap obs (%)	1.261 ± 0.7034 <sup>^</sup>	1.397 ± 0.8954 <sup>s</sup>															
Parameters (Units)	Mean ± SD (untransformed data)																																									
	Test Product-T (N = 72 Observations)	Reference Product-R (N = 72 Observations)																																								
$T_{max}$ (h)*	2.250 (0.333 - 6.000)	2.509 (0.500 - 6.000)																																								
$C_{max}$ (ng/mL)	1039.579 ± 549.4632	1288.116 ± 841.8119																																								
$AUC_{0-t}$ (ng.h/mL)	2774.988 ± 1292.6051	2902.777 ± 1541.2868																																								
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	2843.719 ± 1318.0268 <sup>^</sup>	2963.127 ± 1549.4605 <sup>s</sup>																																								
$\lambda_z$ (1/h)	0.743 ± 0.1062 <sup>^</sup>	0.725 ± 0.1268 <sup>s</sup>																																								
$t_{1/2}$ (h)	0.952 ± 0.1402 <sup>^</sup>	0.990 ± 0.2014 <sup>s</sup>																																								
AUC %Extrap obs (%)	1.261 ± 0.7034 <sup>^</sup>	1.397 ± 0.8954 <sup>s</sup>																																								

\*T<sub>max</sub> is represented in median (min-max) value.  
<sup>^</sup>N = 67 observations and <sup>§</sup>N = 70 observations; Subject Nos. 1010 (Period-III, T2), 1020 (Period-I and IV, R1 and T2), 1021 (Period-IV, T2), 1022 (Period III, T2), 1033 (Period-I, R1) and 1035 (Period-I, T1) having terminal rate constant ( $\lambda_z$ ) cannot be estimated based on obtained concentration data. Hence, AUC<sub>0-∞</sub> and other elimination phase dependent parameters cannot be calculated.

The intra-subject CV and within subject standard deviation of reference product (SWR) was estimated using PROC GLM of SAS® Version 9.3 (SAS Institute Inc., USA) for Allopurinol results are summarized in the following table:

**Intra-subject CV and Within-Subject Standard Deviation of Reference Product-R for Allopurinol (N = 72 Observations)**

Dependent	lnC <sub>max</sub>	lnAUC <sub>0-t</sub>	lnAUC <sub>0-∞</sub> <sup>^</sup>
Intra-subject CV of Reference Product-R (%)	46.9	14.7	13.2
Within-subject Standard Deviation of Reference Product-R	0.4456	0.1464	0.1315

<sup>^</sup>N = 70 observations;  
 Intra-subject CV of reference product for ln-transformed pharmacokinetic parameter C<sub>max</sub> was found to be > 30%; hence, C<sub>max</sub> limit is widened up to (71.27 – 140.31%) using the formula, [U, L] = exp [±k·S<sub>WR</sub>], where U is the upper limit of the acceptance range, L is the lower limit of the acceptance range, k is the regulatory constant set to 0.760 and S<sub>WR</sub> is the within-subject standard deviation of the ln-transformed values of C<sub>max</sub> of the reference product.

The relative bioavailability analyses (i.e. geometric least squares means, ratios, 90% confidence interval, acceptance criteria and power) of Test Product-T vs. Reference Product-R for Allopurinol are summarized in the following table:

**Relative Bioavailability Results for Allopurinol (N = 36)**

Parameters	Geometric Least Squares Means		
	Test Product-T (N = 72 Observations)	Reference Product-R (N = 72 Observations)	Ratio (T/R) %
lnC <sub>max</sub>	926.327	1092.944	84.8
lnAUC <sub>0-t</sub>	2594.394	2678.568	96.9
lnAUC <sub>0-∞</sub>	2642.154 <sup>^</sup>	2736.849 <sup>§</sup>	96.5
Parameters	90% Confidence Interval	Acceptance Criteria (%)	Power (%)
lnC <sub>max</sub>	76.28 - 94.17	71.27 - 140.31	100.0
lnAUC <sub>0-t</sub>	93.63 - 100.19	80.00 - 125.00	100.0
lnAUC <sub>0-∞</sub>	93.35 - 99.84	N/AP	100.0

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

21. Safety results

Adverse events  
 Twenty-two (22) adverse events (AEs) were reported by twelve (12) subjects during conduct of the study.  
 Three (3) AEs were reported in Period-I, two (2) AEs were reported in Period-II, five (5) AEs were reported in Period-III and twelve (12) AEs were reported in Period-IV of the study.  
 Fifteen (15) AEs were reported in subjects after administration of Reference Product-R and seven (7) AEs were reported in subjects after administration of Test Product-T.  
 All the AEs were mild in nature.  
 The relation to the study drug was considered as reasonable possibility for seventeen (17) AEs and as no reasonable possibility for five (5) AEs.  
 Out of total reported twenty-two (22) AEs, six (6) AEs were resolved after nonpharmacological action, one (1) AE was resolved after pharmacological action and fifteen (15) AEs were resolved with no action taken.



	There were no deaths, serious or significant AEs reported during the conduct of the study.
22. Conclusion	<p>Test Product-T when compared with the Reference Product-R meets the bioequivalence criteria with respect to <math>C_{max}</math> and <math>AUC_{0-t}</math> for Allopurinol under fed condition as per criteria set in the protocol.</p> <p>Data from this study demonstrated that the test and the reference products were well tolerated. Twenty-two (22) adverse events (AEs) were reported by twelve (12) subjects during conduct of the study. There were no deaths, serious or significant AEs during the conduct of the study.</p> <p>There were no clinically significant findings in the vital signs assessment or the laboratory tests in any of the subjects in the study except for Subject Nos. 1009, 1014, 1019, 1023, 1026 and 1030. They had abnormal laboratory values during post-study safety assessment. Adverse events were recorded for the same and the subjects were followed up until resolution of their AEs.</p>

Applicant



(signature)

(Marketing Authorisation Holder)

Dr. HARASZI CSABA

(Full name)

EGIS PHARMACEUTICALS PLC  
Budapest - Hungary



## ЗВІТ ПРО КЛІНІЧНЕ ВИПРОБУВАННЯ

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Мілурит 200 мг таблетки
2. Заявник	«ЕГІС Фармасьютикалс ПЛС» (Egis Pharmaceuticals PLC)
3. Виробник	«ЕГІС Фармасьютикалс ПЛС» (Egis Pharmaceuticals PLC)
4. Проведені дослідження:	<b>Так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генерик
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Перехресне рандомізоване відкрите дослідження з чотирма періодами, з двома послідовностями, з дизайном, що повторюється, для оцінки біоеквівалентності разової дози препарату «Алопуринол 200 мг, таблетки» (ЕГІС (EGIS)) та препарату «Зилорік 200 мг, таблетки» у здорових чоловіків та жінок, що не палять, на фоні прийому їжі МС-0227
6. Фаза клінічного випробування	фаза I (дослідження біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	з 08.04.2017 по 10.05.2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована : 36  фактична: 36
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета дослідження: Продемонструвати та оцінити біоеквівалентність між такими препаратами на фоні прийому їжі: Випробовуваний препарат (Т): Алопуринол 200 мг, таблетки Препарат порівняння (R): Зилорік (алопуринол) 200 мг, таблетки  Вторинна мета: Контролювати безпеку та переносимість разової пероральної дози досліджуваних лікарських засобів.
11. Дизайн клінічного випробування	Перехресне рандомізоване відкрите дослідження з чотирма періодами, з двома послідовностями, з дизайном, що повторюється, для оцінки біоеквівалентності разової дози на фоні прийому їжі
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці, чоловіки та жінки, некурці, віком від 18 до 65 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 кг/м <sup>2</sup> і до 29,9 кг/м <sup>2</sup> . Результати їхніх тестів на вживання наркотичних речовин, алкоголю, нікотину, поверхневого антигену гепатиту В, гепатиту С та вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) негативні. Під час скринінгу, збору анамнезу, фізичних та клінічних обстежень, проведення лабораторних досліджень, ЕКГ у 12 відведеннях та вимірювання основних показників життєдіяльності у них не було виявлено жодних суттєвих захворювань або клінічно значущих відхилень. Вони змогли зрозуміти характер дослідження, надати згоду та дозволити завершити всі оцінки. Вони були готові використовувати прийнятний та ефективний метод контрацепції під час дослідження. Жінки-добровольці пройшли тест на вагітність, який дав негативний результат.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб	Алопуринол 200 мг, таблетки (ЕГІС)

застосування, сила дії	разова пероральна доза (200 мг) вводилася суб'єктам випробування через 30 хвилин після прийому їжі з високим вмістом жиру. Досліджуваний лікарський засіб (ІМР) приймали в сидячому положенні з 240 мл питної води кімнатної температури. ДЛЗ приймали згідно з графіком рандомізації та у відкритих умовах.			
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Зілорік 200 мг, таблетки разова пероральна доза (200 мг) вводилася суб'єктам випробування через 30 хвилин після прийому їжі з високим вмістом жиру. Досліджуваний лікарський засіб (ІМР) приймали в сидячому положенні з 240 мл питної води кімнатної температури. ДЛЗ приймали згідно з графіком рандомізації та у відкритих умовах.			
15. Супутня терапія	Не передбачено			
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки ефективності в ході кожного часового періоду, вказаного в протоколі, було зібрано в загальному 22 зразки крові. Для Алопуринолу визначили стандартні некомпартментні фармакокінетичні параметри.			
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження. Її оцінювали за допомогою клінічних обстежень, вимірювання основних показників життєдіяльності, електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, клінічних лабораторних параметрів (наприклад, біохімії, гематології, серології та аналізу сечі), суб'єктивної симптоматики та моніторингу побічних явищ.			
18. Статистичні методи	Описові статистичні дані розраховують та повідомляють для всіх фармакокінетичних параметрів Алопуринолу. Проводять аналіз варіацій, впливу та співвідношення ANOVA для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-\infty}$ для Алопуринолу. За допомогою двох односторонніх критеріїв для біоеквівалентності розраховують 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх значень геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, між препаратами для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-\infty}$ для Алопуринолу.			
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<b>Стать</b>		<b>Кількість</b>	
	Жінки		18	
	Чоловіки		18	
				<b>Раса</b>
				Європеїдна
				Негроїдна
				Іспанці або латиноамериканці
				Азіати
	N=36	<b>Вік (років)</b>	<b>Зріст (см)</b>	<b>Вага (кг)</b>
мін	18	153,9	55	19,3
макс	62	190,6	103,4	29,9
середнє значення	39,4	168,8	74,2	25,9
СВ	11,67	8,98	12,37	2,75
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні параметри Алопуринолу для випробовуваного препарату-Т та препарату порівняння-Р узагальнені у наступній таблиці: <b>Описова статистика середніх значень препарату Алопуринолу (N = 36)</b>			
<b>Параметри (Одиниці)</b>		<b>Середнє значення ± СВ (нетрансформовані дані)</b>		
		<b>Випробовуваний препарат-Т (N = 72 спостереження)</b>	<b>Препарат порівняння-Р (N = 72 спостереження)</b>	
$T_{max}$ (г)*		2,250 (0,333 - 6,000)	2,509 (0,500 - 6,000)	
$C_{max}$ (нг/мл)		1039,579 ± 549,4632	1288,116 ± 841,8119	
$AUC_{0-t}$ (нг.г/мл)		2774,988 ± 1292,6051	2902,777 ± 1541,2868	
$AUC_{0-\infty}$ (нг.г/мл)		2843,719 ± 1318,0268 <sup>^</sup>	2963,127 ± 1549,4605 <sup>^s</sup>	
$\lambda_z$ (л/г)		0,743 ± 0,1062 <sup>^</sup>	0,725 ± 0,1268 <sup>^s</sup>	
$t_{1/2}$ (г)		0,952 ± 0,1402 <sup>^</sup>	0,990 ± 0,2014 <sup>^s</sup>	
% екстрапольованої АUC (%)		1,261 ± 0,7034 <sup>^</sup>	1,397 ± 0,8954 <sup>^s</sup>	

	<p>*T<sub>max</sub> представлений в середньому (min-max) значенні.</p> <p><sup>^</sup>N = 67 спостережень і <sup>§</sup>N = 70 спостережень; Суб'єкти № 1010 (Період-III, T2), 1020 (Період-I і IV, P1 і T2), 1021 (Період-IV, T2), 1022 (Період-III, T2), 1033 (Період-I, P1) та 1035 (Період-I, T1), що мають константу швидкості термінального виведення (<math>\lambda_z</math>) неможливо оцінити на основі отриманих даних про концентрацію. Отже, параметри AUC<sub>0-∞</sub> та інші фактори, що залежать від фази виведення, неможливо обчислити.</p> <p>Міжсуб'єктний коефіцієнт варіації та внутрішньосуб'єктне стандартне відхилення препарату порівняння (SWR) оцінювали за допомогою PROC GLM версії SAS® версії 9.3 (SAS Institute Inc., США) для результатів Алопуринолу, зведених у наступній таблиці:</p> <p><b>Міжсуб'єктний коефіцієнт варіації та внутрішньосуб'єктне стандартне відхилення препарату порівняння-Р для Алопуринолу (N = 72 спостереження)</b></p> <table border="1" data-bbox="443 504 1476 696"> <thead> <tr> <th>Залежний</th> <th>lnC<sub>max</sub></th> <th>lnAUC<sub>0-t</sub></th> <th>lnAUC<sub>0-∞</sub><sup>^</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Міжсуб'єктний коефіцієнт варіації препарату порівняння-Р (%)</td> <td>46,9</td> <td>14,7</td> <td>13,2</td> </tr> <tr> <td>Внутрішньогрупове стандартне відхилення препарату порівняння-Р</td> <td>0,4456</td> <td>0,1464</td> <td>0,1315</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>^</sup>N = 70 спостережень;</p> <p>Міжсуб'єктний коефіцієнт варіації препарату порівняння для логарифмічно перетвореного фармакокінетичного параметра C<sub>max</sub> становив &gt; 30%; отже, межа C<sub>max</sub> розширюється до (71,27 - 140,31%) за допомогою формули [U, L] = exp [±k- SWR], де U – верхня межа діапазону прийнятних значень, L – нижня межа діапазону прийнятних значень, k – регуляторна константа, встановлена на 0,760, а SWR – це внутрішньогрупове стандартне відхилення логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів C<sub>max</sub> препарату порівняння.</p> <p>Аналізи відносної біодоступності (тобто середні значення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, співвідношення, 90% довірчий інтервал, критерії прийняття та вплив) випробовуваного препарату-Т порівняно з препаратом порівняння-Р для Алопуринолу зведені у наступній таблиці:</p> <p><b>Відносні результати біодоступності для Алопуринолу (N = 36)</b></p> <table border="1" data-bbox="443 1137 1476 1361"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри</th> <th colspan="3">Геометричні найменші квадратичні засоби</th> </tr> <tr> <th>Випробовуваний препарат-Т (N = 72 спостереження)</th> <th>Препарат порівняння-Р (N = 72 спостереження)</th> <th>Співвідношення (Т/Р) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>lnC<sub>max</sub></td> <td>926,327</td> <td>1092,944</td> <td>84,8</td> </tr> <tr> <td>lnAUC<sub>0-t</sub></td> <td>2594,394</td> <td>2678,568</td> <td>96,9</td> </tr> <tr> <td>lnAUC<sub>0-∞</sub></td> <td>2642,154<sup>^</sup></td> <td>2736,849<sup>§</sup></td> <td>96,5</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="443 1384 1476 1552"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>90% Довірчий інтервал</th> <th>Критерії прийнятності (%)</th> <th>Статистична потужність (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>lnC<sub>max</sub></td> <td>76,28-94,17</td> <td>71,27-140,31</td> <td>100,0</td> </tr> <tr> <td>lnAUC<sub>0-t</sub></td> <td>93,63-100,19</td> <td>80,00-125,00</td> <td>100,0</td> </tr> <tr> <td>lnAUC<sub>0-∞</sub></td> <td>93,35 – 99,84</td> <td>N/AP</td> <td>100,0</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>^</sup>N = 67 спостережень і <sup>§</sup>N = 70 спостережень.</p>	Залежний	lnC <sub>max</sub>	lnAUC <sub>0-t</sub>	lnAUC <sub>0-∞</sub> <sup>^</sup>	Міжсуб'єктний коефіцієнт варіації препарату порівняння-Р (%)	46,9	14,7	13,2	Внутрішньогрупове стандартне відхилення препарату порівняння-Р	0,4456	0,1464	0,1315	Параметри	Геометричні найменші квадратичні засоби			Випробовуваний препарат-Т (N = 72 спостереження)	Препарат порівняння-Р (N = 72 спостереження)	Співвідношення (Т/Р) %	lnC <sub>max</sub>	926,327	1092,944	84,8	lnAUC <sub>0-t</sub>	2594,394	2678,568	96,9	lnAUC <sub>0-∞</sub>	2642,154 <sup>^</sup>	2736,849 <sup>§</sup>	96,5	Параметри	90% Довірчий інтервал	Критерії прийнятності (%)	Статистична потужність (%)	lnC <sub>max</sub>	76,28-94,17	71,27-140,31	100,0	lnAUC <sub>0-t</sub>	93,63-100,19	80,00-125,00	100,0	lnAUC <sub>0-∞</sub>	93,35 – 99,84	N/AP	100,0
Залежний	lnC <sub>max</sub>	lnAUC <sub>0-t</sub>	lnAUC <sub>0-∞</sub> <sup>^</sup>																																													
Міжсуб'єктний коефіцієнт варіації препарату порівняння-Р (%)	46,9	14,7	13,2																																													
Внутрішньогрупове стандартне відхилення препарату порівняння-Р	0,4456	0,1464	0,1315																																													
Параметри	Геометричні найменші квадратичні засоби																																															
	Випробовуваний препарат-Т (N = 72 спостереження)	Препарат порівняння-Р (N = 72 спостереження)	Співвідношення (Т/Р) %																																													
lnC <sub>max</sub>	926,327	1092,944	84,8																																													
lnAUC <sub>0-t</sub>	2594,394	2678,568	96,9																																													
lnAUC <sub>0-∞</sub>	2642,154 <sup>^</sup>	2736,849 <sup>§</sup>	96,5																																													
Параметри	90% Довірчий інтервал	Критерії прийнятності (%)	Статистична потужність (%)																																													
lnC <sub>max</sub>	76,28-94,17	71,27-140,31	100,0																																													
lnAUC <sub>0-t</sub>	93,63-100,19	80,00-125,00	100,0																																													
lnAUC <sub>0-∞</sub>	93,35 – 99,84	N/AP	100,0																																													
21. Результати безпеки	<p>Небажані явища</p> <p>Про двадцять два (22) побічні явища (ПЯ) повідомлено дванадцятьма (12) суб'єктами під час проведення дослідження.</p> <p>Про три (3) ПЯ повідомили у Період-I, про два (2) ПЯ повідомили у Період-II, про п'ять (5) ПЯ повідомили у період-III, та про дванадцять (12) ПЯ повідомили у IV періоді дослідження.</p> <p>Повідомлялося про п'ятнадцять (15) ПЯ у суб'єктів після введення препарату порівняння-Р, а про сім (7) ПЯ повідомили у суб'єктів після застосування випробовуваного препарату-Т.</p> <p>Всі ПЯ мали слабкий характер.</p> <p>Відношення до досліджуваного препарату вважалось обґрунтованою можливістю для сімнадцяти (17) ПЯ та необґрунтованою можливістю для п'яти (5) ПЯ.</p> <p>Із загальної кількості зареєстрованих двадцяти двох (22) ПЯ шість (6) ПЯ були вирішені після вживання нефармакологічного заходу, одне (1) ПЯ було вирішене після вживання фармакологічного заходу, а п'ятнадцять (15) ПЯ були вирішені без вживання заходів.</p>																																															

