

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	МІРАКСОЛ, таблетки по 0,25 мг; 0,5 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/>	так	<input checked="" type="checkbox"/>	ні	якщо «ні», обґрунтувати
<p>У відповідності з Порядком проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення затвердженим Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 р. № 426 (у редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23 липня 2015 р. №460), генеричний лікарський засіб не потребує проведення власних доклінічних досліджень ефективності та нешкідливості.</p>					
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	Дослідження не проводилися				
2) вторинна фармакодинаміка	Дослідження не проводилися				
3) фармакологія безпеки	Дослідження не проводилися				
4) фармакодинамічні взаємодії	Дослідження не проводилися				
3. Фармакокінетика:					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Дослідження не проводилися				
2) всмоктування	Дослідження не проводилися				
3) розподіл	Дослідження не проводилися				
4) метаболізм	Дослідження не проводилися				
5) виведення	Дослідження не проводилися				
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дослідження не проводилися				
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дослідження не проводилися				
4. Токсикологія:					
1) токсичність у разі одноразового введення	Дослідження не проводилися				
2) токсичність у разі повторних введень	Дослідження не проводилися				
3) генотоксичність: in vitro	Дослідження не проводилися				
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Дослідження не проводилися				

4) канцерогенність:	Дослідження не проводилися
довгострокові дослідження	Дослідження не проводилися
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дослідження не проводилися
додаткові дослідження	Дослідження не проводилися
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дослідження не проводилися
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Дослідження не проводилися
ембріотоксичність	Дослідження не проводилися
пренатальна і постнатальна токсичність	Дослідження не проводилися
дослідження, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дослідження не проводилися
6) місцева переносимість	Дослідження не проводилися
7) додаткові дослідження токсичності:	Дослідження не проводилися
антигенність (утворення антитіл)	Дослідження не проводилися
імунотоксичність	Дослідження не проводилися
дослідження механізмів дії	Дослідження не проводилися
лікарська залежність	Дослідження не проводилися
токсичність метаболітів	Дослідження не проводилися
токсичність домішок	Дослідження не проводилися
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Дослідження не проводилися
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 Михайло ПАСТІЧНИК

ЗВІТ про клінічне випробування

Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	МІРАКСОЛ, таблетки по 0,25 мг; 0,5 мг
2. Заявник	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»
3. Виробник	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських засобів «Праміпексол», таблетки по 0,25 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» та «Mirapexin®», таблетки по 0,25 мг, виробництва «Boehringer Ingelheim» за участю здорових добровольців», код KB VHFZ B-2003.
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність
7.Період проведення клінічного випробування	27.09.2021 – початок 22.10.2021 – завершення
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна
9. Кількість досліджуваних	Всього було рандомізовано 30 здорових добровольців. 27 суб'єктів повністю закінчили клінічну фазу дослідження, їх дані були проаналізовані, і на основі отриманих даних були зроблені статистичні висновки ефективності.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності лікарських засобів «Праміпексол», таблетки по 0,25 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» та «Mirapexin®», таблетки по 0,25 мг, виробництва «Boehringer Ingelheim» шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності при одноразовому прийомі здоровими добровольцями натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, перехресне клінічне випробування з оцінки біоеквівалентності з двома періодами і двома послідовностями, при прийомі здоровими добровольцями одноразових доз порівнювальних лікарських засобів натще, з періодом відмивання 7 діб між прийомами досліджуваних препаратів.
12. Основні критерії включення	В КВ були включені здорові добровольці обох статей, віком від 18 до 45 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) в діапазоні від 18,5 кг/м ² до 30 кг/м ² (включно) після надання письмової інформованої згоди на участь у клінічному випробуванні. Досліджувані були рандомізовані в дослідження після проходження процедури скринінгу та оцінки відповідно до критеріїв включення/невключення.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Праміпексол», таблетки по 0,25 мг, виробництва «ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна) Спосіб застосування: перорально, таблетку проковтували, не розжовуючи, і запивали 200 мл негазованої столової води Сила дії: 1 таблетка містить праміпексолу дигідрохлориду моногідрат – 0,25 мг, що відповідає праміпексолу – 0,18 мг.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	«Mirapexin®», таблетки по 0,25 мг, виробництва «Boehringer Ingelheim» . Виробник: «Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG» (Німеччина). Власник реєстраційного посвідчення: «Boehringer Ingelheim International GmbH», Німеччина. Спосіб застосування: перорально, таблетку проковтували, не розжовуючи, і запивали 200 мл негазованої столової води. Сила дії: 1 таблетка містить праміпексолу дигідрохлориду моногідрат – 0,25 мг, що відповідає праміпексолу – 0,18 мг.
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Оцінка біоеквівалентності</u> Для оцінки біоеквівалентності використовувався метод, заснований на 90% довірчому інтервалі для відношення середніх геометричних значень аналізованих ФК-параметрів (C_{max} , AUC_{0-t}) для тестованого та референтного препаратів. Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90 % довірчий інтервал для відношення середніх геометричних значень ФК-параметрів C_{max} і AUC_{0-t} тестованого та референтного препаратів знаходиться у межах 0,8000–1,2500 (80,00%–125,00%).
17. Критерії оцінки безпеки	Переносимість при одноразовому прийомі оцінювали на підставі реєстрації побічних реакцій / побічних явищ (скарги добровольців, результати фізикального та лабораторно-інструментального обстеження – ЕКГ, вітальні дані, гематологічний, біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі).
18. Статистичні методи	Побудова профілів залежності концентрації праміпексолу від часу для кожного здорового добровольця і препаратів в початкових та логарифмічно перетворених одиницях. Визначення C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, K_{el} , $t_{1/2}$ <ul style="list-style-type: none"> • Розрахунок показників описової статистики: середнє арифметичне значення (Mean), стандартне відхилення (SD), стандартна похибка середнього (SE), коефіцієнт варіації (CV%), медіана, мінімум і максимум, середнє геометричне. • Дисперсійний аналіз ФК-параметрів, заснований на моделі з фіксованими факторами («Препарат», «Послідовність», «Період» та «Суб'єкт»), логарифмічно перетворених значень C_{max} і AUC_{0-t}

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці обох статей, віком від 18 до 45 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) в діапазоні від 18,5 кг/м ² до 30 кг/м ² .
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичний та статистичний аналіз був проведений, враховуючи дані 27 здорових добровольців</p> <p>Після прийому тестованого лікарського препарату «Праміпексол», таблетки по 0,25 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна) та референтного препарату «Мігарехін[®]», таблетки по 0,25 мг, виробництва «Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG» (Germany), максимальне значення концентрації досягалось через 1,921 год та 1,828 год, відповідно.</p> <p>Середнє значення максимальної концентрації (C_{max}) для тестованого препарату дорівнює 0,4836 нг/мл, а для референтного – 0,4593 нг/мл.</p> <p>Середні значення площі під фармакокінетичними кривими праміпексолу (AUC_{0-t}) були розраховані та склали 6,0378 год·нг/мл та 5,8838 год·нг/мл для тестованого та референтного препаратів, відповідно.</p> <p>Екстрапольована $AUC_{0-\infty}$ (середнє значення) для тестованого лікарського препарату «Праміпексол» склала 6,5402 год·нг/мл, а для референтного препарату «Мігарехін[®]» – 6,3433 год·нг/мл.</p> <p>За значенням константи елімінації досліджувані лікарські засоби також не відрізнялись: 0,073760 год⁻¹ та 0,075312 год⁻¹ для тестованого і референтного препаратів, відповідно.</p> <p>Дисперсійний аналіз ФК-параметрів AUC_{0-t} і C_{max} показав, що об'єднання груп в календарній послідовності прийому препаратів правомірне.</p> <p>Межі 90% довірчого інтервалу для відношення геометричних середніх фармакокінетичного параметру AUC_{0-t} тестованого препарату («Праміпексол») до референтного («Мігарехін[®]») були визначені і склали 99.03% – 105.68%. Знайдені межі 90%-го довірчого інтервалу не виходять за межі допустимого діапазону 80,00% – 125,00%, тобто можна зробити висновок, що по параметру AUC_{0-t} біоеквівалентність препарату Т по відношенню до препарату R доведена.</p> <p>Межі 90% довірчого інтервалу для відношення геометричних середніх фармакокінетичного параметру C_{max} тестованого препарату («Праміпексол») до референтного («Мігарехін[®]») були також визначені і склали 99.33% – 110.08%. Знайдені межі 90%-го довірчого інтервалу не виходять за межі допустимого діапазону 80,00% – 125,00%, тобто можна зробити висновок, що по параметру C_{max} біоеквівалентність препарату Т по відношенню до препарату R доведена.</p> <p>Медіани T_{max} препаратів Т і R можна вважати порівнянними, оскільки вони лежать всередині перетину діапазонів їх значень: 0.67 год – 5.00 год.</p>

	<p>Межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх додаткового фармакокінетичного параметру $AUC_{0-\infty}$ тестованого лікарського препарату («Праміпексол») до референтного («Mirapexin[®]») були визначені та складають 98.25% – 107.58%. Таким чином, біоеквівалентність досліджуваних препаратів («Праміпексол» і «Mirapexin[®]») підтверджена також і за додатковим параметром $AUC_{-\infty}$.</p>
21. Результати безпеки	<p>Дані 30 добровольців були включені до оцінки переносимості досліджуваних препаратів в умовах одноразового прийому.</p> <p>В дослідженні зареєстровано 13 випадків ПР/ПЯ у 6 добровольців (6 випадків ПР – після прийому препарату «Праміпексол», 6 випадків ПР – після прийому препарату «Mirapexin[®]», 1 ПЯ зареєстровано при прийомі препарату «Праміпексол».</p> <p>За результатами аналізу переносимості досліджувані лікарські препарати можна порівняти за переносимістю.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Ґрунтуючись на результатах аналізу AUC_{0-t} і C_{max} праміпексолу а зроблено висновок, що препарат «Праміпексол», таблетки по 0,25мг виробництва ПАТ НВЦ «Борщатівський ХФЗ» біоеквівалентний препарату «Mirapexin[®]», таблетки по 0,25 мг, виробництва «Boehringer Ingelheim» (Німеччина) при прийомі перорально натщесерце одноразової дози здоровими добровольцями.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



Михайло ПАСТІЧНИК