

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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ДИМЕТИЛФУМАРАТ-МІЛІ-120, ДИМЕТИЛФУМАРАТ-МІЛІ-240
2. Заявник	Мілі Хелскере Лімітед
3. Виробник	Шилпа Медікеа Лімітед
4. Проведені дослідження:	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати Оскільки лікарський засіб ДИМЕТИЛФУМАРАТ-МІЛІ-120, ДИМЕТИЛФУМАРАТ-МІЛІ-240 являє собою генеричний лікарський засіб, власні клінічні дослідження не проводилися. Згідно типу лікарського засобу проведені дослідження біоеквівалентності. У дослідженнях еквівалентності використовувався лікарський засіб Текфідера (Tecfidera®) капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг, виробник - Biogen Idec Inc., Cambridge, MA 02142, USA. Для дослідження біоеквівалентності залучено контрактну компанію QPS Bioserve India Pvt. Limited, Індія.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, подвійне, триперіодне, однодозове, перехресне частково відтворюване дослідження пероральної біоеквівалентності з трьома послідовностями препарату диметилфумарат, капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг компанії Шилпа Медікеа Лімітед, Індія (Shilpa Medicare Ltd., India) у порівнянні з Текфідера (Tecfidera®) (диметилфумарат) капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг, виробник – Biogen Idec Inc., USA, за участі здорових дорослих добровольців натще. Дослідження № 712/16

6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності			
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза	Реєстрація	Дозування	Перевірка
	Період –I	02/01/2017	03/01/2017	04/01/2017
	Період –II	04/01/2017	05/01/2017	06/01/2017
	Період –III	06/01/2017	07/01/2017	08/01/2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія			
9. Кількість досліджуваних	запланована: — 60 фактична: — 59			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: оцінити біоеквівалентність диметилфумарат капсули із уповільненим вивільненням 240 мг компанії Shilpa Medicare Ltd., Індія, порівняно Tecfidera® капсули із уповільненим вивільненням 240 мг компанії Biogen Idec Inc., США, у здорових дорослих добровольців натще. Другорядні цілі: відстежувати побічні реакції та гарантувати безпеку суб'єктів.			
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, подвійне, триперіодне, однодозове, перехресне частково відтворюване дослідження пероральної біоеквівалентності з трьома послідовностями за участі здорових дорослих добровольців натще.			
12. Основні критерії включення	Суб'єкти дослідження були відібрані за наступними критеріями включення: i. Вони мають бути здоровими дорослими віком від 18 до 45 років (обидва включно) з масою не менше 50 кг та індексом маси тіла від 18,5 до 29,9 (обидва включно), який розраховують наступним чином: вага в кг/зріст в м ² . ii. Мають мати здатність до розуміння та бажання підписувати заяву про інформовану згоду. iii. Прийнятний анамнез, фізичне обстеження, лабораторні дослідження, включаючи клінічний аналіз крові/гематологію, клінічну біохімію, серологію, аналіз сечі, рентгенографія грудної клітки (виконаний протягом останніх 180 днів), результати ЕКГ, виконаної протягом 21 дня до включення в дослідження (отримані лабораторні дані мають бути в межах прийняття клінічних рішень або розцінюватися лікарем/дослідником як такі, що не мають клінічного значення). iv. У суб'єктів дослідження не має бути відомої алергії на диметилфумарат (ДМФ) та його активний метаболіт монOMETИЛФУМАРАТ (ММФ) або будь-які допоміжні речовини чи інші споріднені лікарські засоби.			
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ДИМЕТИЛФУМАРАТ-МІЛІ-240 капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг по 60 капсул у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці. Спосіб застосування – пероральний . Активність – 240 мг (98,6% w/w)			

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Текфідера (Tecfidera®) капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг</p> <p>Спосіб застосування – пероральний</p> <p>Активність – 240 мг (99,7% w/w)</p>
15. Супутня терапія	<p>Суб'єкти дослідження підтвердили, що не приймали жодних безрецептурних та рецептурних лікарських засобів, модифікаторів ферментів та жодних системних лікарських засобів протягом останніх 30 днів перед першим прийомом препарату в періоді-I. Під час дослідження (тобто після першого прийому препарату в періоді-I до останнього забору зразків у періоді-III) прийом таких лікарських засобів був заборонений. Однак під час дослідження суб'єкти дослідження приймали наступні лікарські засоби для лікування побічних реакцій: ін'єкційний гідрокортизон 100 мг (гідрокортизону натрію сукцинат 100 мг/мл); таблетки Norflox TZ (норфлуксацин 400 мг, тинідазол 600 мг і Lactic acid bacillus); таблетку Sporlac (Lactic acid bacillus 120 мг); препарат Electral порошок; внутрішньовенно DNS 10 (декстроза 5% з 0,9% хлоридом натрію для внутрішньовенної інфузії); таблетку препарату Dolo 650 мг (парацетамол 650 мг); ін'єкцію препарату Avil 25 мг (феніраміну maleат 22,75 мг); таблетку цетиризину 10 мг (цетиризину гідрохлорид 10 мг); таблетку препарату Avil 25 мг (феніраміну maleат 25 мг); ін'єкцію препарату Zofer 4 мг (ондансетрон 4 мг); ін'єкцію препарату Rantac 50 мг (ранітидин 50 мг); сироп Gelusil MPS 15 мл (висушений гідроксид алюмінію 250 мг, гідроксид магнію 250 мг та активований диметикон 50 мг/5 мл); сироп Gelusil MPS 20 мл (висушений гідроксид алюмінію 250 мг, гідроксид магнію 250 мг та активований диметикон 50 мг/5 мл); сироп Gelusil MPS 30 мл (висушений гідроксид алюмінію 250 мг, гідроксид магнію 250 мг та активований диметикон 50 мг/5 мл), які не взаємодіяли з досліджуваним препаратом. Проте в усіх таких випадках рішення про продовження дослідження чи про вилучення суб'єкта з дослідження приймав дослідник/лікар.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Перетворені за натуральним логарифмом (Ln-transformed) фармакокінетичні параметри C_{max}, AUC_t та AUC_{inf} на 5% рівні значущості для монометилфумарату в плазмі були в межах критеріїв прийнятності біоеквівалентності.</p> <p>На основі статистичного аналізу було зроблено висновок, що досліджуваний лікарський засіб (Т), Dimethyl Fumarate Delayed Release Capsules 240mg компанії Shilpa Medicare Ltd., Індія, є біоеквівалентним референтному лікарському засобу (R), Tecfidera® (Dimethyl Fumarate) Delayed Release Capsules 240mg компанії Biogen Idec Inc., USA з уповільненим вивільненням 240 мг Biogen Idec Inc., США у здорових дорослих людей за умов прийому натще.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Дослідники дійшли висновку, що маловірогідно, щоб зафіксовані відхилення вплинули на безпеку суб'єктів дослідження. Після завершення клінічної фази дослідження післядослідні лабораторні дослідження підтвердили відсутність істотних змін у самопочутті обстежених суб'єктів дослідження. Обидва лікарські засоби добре переносилися, не спостерігалось серйозних побічних реакцій та істотних відмінностей у профілі безпеки між препаратами, особливо щодо кількості та характеру побічних реакцій.</p>
18. Статистичні методи	<p>Досліджуваний лікарський засіб вважається біоеквівалентним референтному лікарському засобу, якщо він відповідає наведеним нижче критеріям щодо монометилфумарату (ММФ).</p> <p>Якщо SWR (внутрішньосуб'єктне стандартне відхилення) $< 0,294$, то для визначення біоеквівалентності (БЕ) використовують процедуру двох</p>

	<p>односторонніх інтервалів для специфічних первинних фармакокінетичних (ФК) параметрів C_{max}, AUC_t та AUC_{inf}.</p> <p>90% двох односторонніх довірчих інтервалів для ФК параметрів мають бути в межах від 80,00% до 125,00% для монометилфумарату (ММФ).</p> <p>Якщо SWR (внутрішньосуб'єктне стандартне відхилення) $\geq 0,294$, то для визначення біоеквівалентності (БЕ) використовують референтну масштабовану процедуру для специфічних первинних фармакокінетичних (ФК) параметрів C_{max}, AUC_t та AUC_{inf}.</p> <p>Досліджуваний лікарський засіб вважається біоеквівалентним референтному лікарському засобу, якщо для кожного випробуваного ФК параметра виконуються обидві з наступних умов:</p> <p>95% верхньої довірчої межі для $(\mu_T - \mu_R)^2 - \theta \cdot S^2WR$ має бути ≤ 0.</p> <p>Де $\theta = \ln(1,25)^2 / 0,252$</p> <p>Точкова оцінка середнього геометричного значення досліджуваного/референтного препарату має бути в межах $[0,80, 1,25]$ для монометилфумарату (ММФ).</p>																																		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У дослідженні взяли участь здорові дорослі чоловіки віком від 18 до 45 років.																																		
20. Результати ефективності	<table border="1" data-bbox="405 1155 1457 1603"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">SWR*</th> <th rowspan="2">95% верхня межа</th> <th colspan="2">90% довірчі інтервали</th> <th rowspan="2">Відношення T/R (%)</th> <th rowspan="2">Статистична потужність (%)</th> <th rowspan="2">CV індивідуальної варіабельності суб'єкта (%)</th> </tr> <tr> <th>Верхній (%)</th> <th>Нижній (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$L_n C_{max}$ (нг/мл)</td> <td>0,19047</td> <td>-0,0099</td> <td>99,73</td> <td>114,01</td> <td>106,64</td> <td>99,9</td> <td>19,22</td> </tr> <tr> <td>$L_n AUC_t$ (год*нг/мл)</td> <td>0,17129</td> <td>-0,0148</td> <td>99,98</td> <td>108,44</td> <td>103,91</td> <td>100,0</td> <td>17,26</td> </tr> <tr> <td>$L_n AUC_{inf}$ (год*нг/мл)</td> <td>0,16723</td> <td>-0,0157</td> <td>98,36</td> <td>106,33</td> <td>102,03</td> <td>100,0</td> <td>16,84</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Міжсуб'єктне стандартне відхилення референтного лікарського засобу</p>		SWR*	95% верхня межа	90% довірчі інтервали		Відношення T/R (%)	Статистична потужність (%)	CV індивідуальної варіабельності суб'єкта (%)	Верхній (%)	Нижній (%)	$L_n C_{max}$ (нг/мл)	0,19047	-0,0099	99,73	114,01	106,64	99,9	19,22	$L_n AUC_t$ (год*нг/мл)	0,17129	-0,0148	99,98	108,44	103,91	100,0	17,26	$L_n AUC_{inf}$ (год*нг/мл)	0,16723	-0,0157	98,36	106,33	102,03	100,0	16,84
	SWR*				95% верхня межа	90% довірчі інтервали				Відношення T/R (%)	Статистична потужність (%)	CV індивідуальної варіабельності суб'єкта (%)																							
		Верхній (%)	Нижній (%)																																
$L_n C_{max}$ (нг/мл)	0,19047	-0,0099	99,73	114,01	106,64	99,9	19,22																												
$L_n AUC_t$ (год*нг/мл)	0,17129	-0,0148	99,98	108,44	103,91	100,0	17,26																												
$L_n AUC_{inf}$ (год*нг/мл)	0,16723	-0,0157	98,36	106,33	102,03	100,0	16,84																												
21. Результати безпеки	Загалом під час дослідження було зареєстровано шістьдесят чотири (64) побічні реакції [25 побічних реакцій – свербіж по всьому тілу; 17 побічних реакцій – припливи жару; 07 побічних реакцій – свербіж; 02 побічні реакції – рідкі випорожнення; 02 побічні реакції – кашель; 02 побічні реакції – запаморочення; 02 побічні реакції – відчуття печії в ділянці епігастрію; 02 побічні реакції – відчуття жару у вухах; 01 побічна реакція – головний біль; 01 побічна реакція – диспепсія; 01 побічна реакція – нудота; 01 побічна реакція – висипання; 01 побічна реакція – біль в епігастральній області] у тридцяти двох (32) суб'єктів дослідження.																																		

22. Висновок (заклучення)	На основі проведеного статистичного аналізу було зроблено висновок, що досліджуваний лікарський засіб (Т): диметилфумарат, капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг компанії Шилпа Медікеа Лімітед, Індія (Shilpa Medicare Ltd., India) є біоеквівалентним референтному лікарському засобу (R): Текфідера (Tecfidera®) (диметилфумарат) капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг, виробник – Biogen Idec Inc., USA у здорових дорослих добровольців натще.
---------------------------	--

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Єрмошина Олена Дмитрівна
(П. І. Б.)

своєвільний 19.04.22 75

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

ЗВІТ №1
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ДИМЕТИЛФУМАРАТ-МІЛІ-120, ДИМЕТИЛФУМАРАТ-МІЛІ-240
2. Заявник	Мілі Хелскере Лімітед
3. Виробник	Шілпа Медікеа Лімітед
4. Проведені дослідження:	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати Оскільки лікарський засіб ДИМЕТИЛФУМАРАТ-МІЛІ-120, ДИМЕТИЛФУМАРАТ-МІЛІ-240 являє собою генеричний лікарський засіб, власні клінічні дослідження не проводилися. Згідно типу лікарського засобу проведені дослідження біоеквівалентності. У дослідженнях еквівалентності використовувався лікарський засіб Текфідера (Tecfidera®) капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг, виробник - Biogen Idec Inc., Cambridge, MA 02142, USA. Для дослідження біоеквівалентності залучено контрактну компанію QPS Bioserve India Pvt. Limited, Індія.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, подвійне, триперіодне, однодозове, перехресне частково відтворюване дослідження пероральної біоеквівалентності з трьома послідовностями препарату диметилфумарат, капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг компанії Шілпа Медікеа

номер клінічного випробування	Лімітед, Індія (Shilpa Medicare Ltd., India) у порівнянні з Текфідера (Tecfidera®) (диметилфумарат) капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг, виробник – Biogen Idec Inc., USA, за участі здорових дорослих добровольців за умов вживання їжі. Дослідження № 713/16			
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності			
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза	Реєстрація	Дозування	Перевірка
	Період –I	23/01/2017	24/01/2017	5/01/2017
	Період –II	25/01/2017	26/01/2017	27/01/2017
	Період –III	27/01/2017	28/01/2017	29/01/2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія			
9. Кількість досліджуваних	запланована: — 60 фактична: — 55			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: оцінити біоеквівалентність диметилфумарат капсули із уповільненим вивільненням 240 мг компанії Shilpa Medicare Ltd., Індія, порівняно Tecfidera® капсули із уповільненим вивільненням 240 мг компанії Biogen Idec Inc., США, у здорових дорослих добровольців за умов вживання їжі. Другорядні цілі: відстежувати побічні реакції та гарантувати безпеку суб'єктів.			
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, подвійне, триперіодне, однодозове, перехресне частково відтворюване дослідження пероральної біоеквівалентності з трьома послідовностями за участі здорових дорослих добровольців за умов вживання їжі.			
12. Основні критерії включення	<p>Суб'єкти дослідження були відібрані за наступними критеріями включення:</p> <p>i. Вони мають бути здоровими дорослими віком від 18 до 45 років (обидва включно) з масою не менше 50 кг та індексом маси тіла від 18,5 до 29,9 (обидва включно), який розраховують наступним чином: вага в кг/зріст в м².</p> <p>ii. Мають мати здатність до розуміння та бажання підписувати заяву про інформовану згоду.</p> <p>iii. Прийнятний анамнез, фізичне обстеження, лабораторні дослідження, включаючи клінічний аналіз крові/гематологію, клінічну біохімію, серологію, аналіз сечі, рентгенографія грудної клітки (виконаний протягом останніх 180 днів), результати ЕКГ, виконаної протягом 21 дня до включення в дослідження (отримані лабораторні дані мають бути в межах</p>			

	<p>прийняття клінічних рішень або розцінюватися лікарем/дослідником як такі, що не мають клінічного значення).</p> <p>iv. У суб'єктів дослідження не має бути відомої алергії на диметилфумарат (ДМФ) та його активний метаболіт монометилфумарат (ММФ) або будь-які допоміжні речовини чи інші споріднені лікарські засоби.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>ДИМЕТИЛФУМАРАТ-240-МІЛІ капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг по 60 капсул у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці.</p> <p>Спосіб застосування – пероральний.</p> <p>Активність – 236,7 мг (98,6% w/w)</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Текфідера (Tecfidera®) капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг</p> <p>Спосіб застосування – пероральний</p> <p>Активність – 239,3 мг (99,7% w/w)</p>
15. Супутня терапія	<p>Суб'єкти дослідження підтвердили, що не приймали жодних безрецептурних та рецептурних лікарських засобів, модифікаторів ферментів та жодних системних лікарських засобів протягом останніх 30 днів перед першим прийомом препарату в періоді-I. Під час дослідження (тобто після першого прийому препарату в періоді-I до останнього забору зразків у періоді-III) прийом таких лікарських засобів був заборонений. Однак під час дослідження суб'єкти дослідження приймали наступні лікарські засоби для лікування побічних реакцій: ін'єкційний гідрокортизон 100 мг (гідрокортизону натрію сукцинат 100 мг/мл); ін'єкцію препарату Avil 25 мг (феніраміну малеат 22,75 мг); ін'єкцію препарату Zofer 4 мг (ондансетрон 4 мг); таблетку препарату Dolo 650 мг (парацетамол 650 мг); ін'єкцію препарату Buscopan 20 (гіосцину бутилбромід 20 мг/мл); ін'єкцію препарату Rantac 50 мг (ранітидин 50 мг); ін'єкцію Воверану 75 мг (диклофенак натрію 75 мг), які не взаємодіяли з досліджуваним препаратом. Проте в усіх таких випадках рішення про продовження дослідження чи про вилучення суб'єкта з дослідження приймав дослідник/лікар.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Перетворені за натуральним логарифмом (Ln-transformed) фармакокінетичні параметри C_{max}, AUC_t та AUC_{inf} на 5% рівні значущості для монометилфумарату в плазмі були в межах критеріїв прийнятності біоеквівалентності.</p> <p>На основі статистичного аналізу було зроблено висновок, що досліджуваний лікарський засіб (Т), Dimethyl Fumarate Delayed Release Capsules 240mg компанії Shilpa Medicare Ltd., Індія, є біоеквівалентним референтному лікарському засобу (R), Tecfidera® (Dimethyl Fumarate) Delayed Release Capsules 240mg компанії Biogen Idec Inc., USA з уповільненим вивільненням 240 мг Biogen Idec Inc., США у здорових дорослих людей за умов прийому їжі.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Дослідники дійшли висновку, що маловірогідно, щоб зафіксовані відхилення вплинули на безпеку суб'єктів дослідження. Після завершення клінічної фази дослідження післядослідні лабораторні дослідження підтвердили відсутність істотних змін у самопочутті обстежених суб'єктів дослідження. Обидва лікарські засоби добре переносилися, не спостерігалось серйозних</p>

	<p>побічних реакцій та істотних відмінностей у профілі безпеки між препаратами, особливо щодо кількості та характеру побічних реакцій.</p>																																								
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Досліджуваний лікарський засіб вважається біоеквівалентним референтному лікарському засобу, якщо він відповідає наведеним нижче критеріям щодо монометилфумарату (ММФ).</p> <p>Якщо SWR (внутрішньосуб'єктне стандартне відхилення) < 0,294, то для визначення біоеквівалентності (БЕ) використовують процедуру двох односторонніх інтервалів для специфічних первинних фармакокінетичних (ФК) параметрів C_{max}, AUC_t та AUC_{inf}.</p> <p>90% двох односторонніх довірчих інтервалів для ФК параметрів мають бути в межах від 80,00% до 125,00% для монометилфумарату (ММФ).</p> <p>Якщо SWR (внутрішньосуб'єктне стандартне відхилення) ≥ 0,294, то для визначення біоеквівалентності (БЕ) використовують референтну масштабовану процедуру для специфічних первинних фармакокінетичних (ФК) параметрів C_{max}, AUC_t та AUC_{inf}.</p> <p>Досліджуваний лікарський засіб вважається біоеквівалентним референтному лікарському засобу, якщо для кожного випробуваного ФК параметра виконуються обидві з наступних умов:</p> <p>95% верхньої довірчої межі для $(\mu_T - \mu_R) / \theta \cdot S_{2WR}$ має бути ≤ 0.</p> <p>Де $\theta = \ln(1,25) / 2 / 0,252$</p> <p>Точкова оцінка середнього геометричного значення досліджуваного/референтного препарату має бути в межах [0,80, 1,25] для монометилфумарату (ММФ).</p>																																								
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>У дослідженні взяли участь здорові дорослі чоловіки віком від 18 до 45 років.</p>																																								
<p>20. Результати ефективності</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">SWR</th> <th rowspan="2">95% Upper bound</th> <th colspan="2">90% Confidence Intervals</th> <th rowspan="2">T/R Ratio (%)</th> <th rowspan="2">Power (%)</th> <th rowspan="2">Intra subject CV (%)</th> </tr> <tr> <th>Lower (%)</th> <th>Upper (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ln C_{max} (ng/ml)</td> <td>0.35808</td> <td>-0.0572</td> <td>99.29</td> <td>122.29</td> <td>108.19</td> <td>95.5</td> <td>36.99</td> </tr> <tr> <td>Ln AUC_t (hr*ng/ml)</td> <td>0.13645</td> <td>-0.0099</td> <td>94.81</td> <td>105.86</td> <td>100.11</td> <td>100.0</td> <td>13.71</td> </tr> <tr> <td>Ln AUC_{inf}</td> <td>0.12418</td> <td>0.0005</td> <td>92.36</td> <td>105.22</td> <td>96.19</td> <td>100.0</td> <td>12.47</td> </tr> </tbody> </table>								SWR	95% Upper bound	90% Confidence Intervals		T/R Ratio (%)	Power (%)	Intra subject CV (%)	Lower (%)	Upper (%)	Ln C _{max} (ng/ml)	0.35808	-0.0572	99.29	122.29	108.19	95.5	36.99	Ln AUC _t (hr*ng/ml)	0.13645	-0.0099	94.81	105.86	100.11	100.0	13.71	Ln AUC _{inf}	0.12418	0.0005	92.36	105.22	96.19	100.0	12.47
	SWR	95% Upper bound	90% Confidence Intervals		T/R Ratio (%)	Power (%)	Intra subject CV (%)																																		
			Lower (%)	Upper (%)																																					
Ln C _{max} (ng/ml)	0.35808	-0.0572	99.29	122.29	108.19	95.5	36.99																																		
Ln AUC _t (hr*ng/ml)	0.13645	-0.0099	94.81	105.86	100.11	100.0	13.71																																		
Ln AUC _{inf}	0.12418	0.0005	92.36	105.22	96.19	100.0	12.47																																		

	(hr*ng/ml)							
21. Результати безпеки	Загалом про побічні реакції – сто двадцять шість (126) побічних реакцій [50 випадків свербіжів по всьому тілу, 32 випадки припливів жару, 19 випадків блювання, 08 випадків болю в животі, 06 випадків головного болю, 05 випадків нудоти, 02 випадки болю в тілі, 01 випадок зниження гемоглобіну, 01 випадок зниженого гематокриту, 01 випадок зниження кількості тромбоцитів та 01 випадок зниження рівня моноцитів] – повідомили сорок чотири (44) учасники дослідження під час проведення дослідження та під час оцінки безпеки після проведення дослідження.							
22. Висновок (заключення)	На основі проведеного статистичного аналізу було зроблено висновок, що досліджуваний лікарський засіб (Т): диметилфумарат, капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг компанії Шилпа Медікеа Лімітед, Індія (Shilpa Medicare Ltd., India) є біоеквівалентним референтному лікарському засобу (R): Текфідера (Tecfidera®) (диметилфумарат) капсули з модифікованим вивільненням по 240 мг, виробник – Biogen Idec Inc., USA у здорових дорослих добровольців за умов вживання їжі.							

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Єрмошина Олена Дмитрівна

(П. І. Б.)


Додаток 29
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ДИМЕТИЛФУМАРАТ-120-МІЛІ, ДИМЕТИЛФУМАРАТ-240-МІЛІ
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати Оскільки лікарський засіб ДИМЕТИЛФУМАРАТ-120-МІЛІ, ДИМЕТИЛФУМАРАТ-240-МІЛІ являє собою генеричний лікарський засіб, власні доклінічні дослідження не проводилися.
2. Фармакологія:	—
1) первинна фармакодинаміка	—
2) вторинна фармакодинаміка	—
3) фармакологія безпеки	—
4) фармакодинамічні взаємодії	—
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	—
2) всмоктування	—
3) розподіл	—
4) метаболізм	—
5) виведення	—
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	—
7) інші фармакокінетичні дослідження	—
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	—
2) токсичність у разі повторних введень	—
3) генотоксичність: in vitro	—
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	—

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

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



 (підпис)
 Єрмошина Олена Дмитрівна
 (П. І. Б.)