

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):	Мілнاران <sup>®</sup> , капсули тверді по 25 мг, по 50 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	Ні. Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
2) вторинна фармакодинаміка	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
3) фармакологія безпеки	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
4) фармакодинамічні взаємодії	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
2) всмоктування	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
3) розподіл	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
4) метаболізм	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
5) виведення	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
7) інші фармакокінетичні дослідження	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
2) токсичність у разі повторних введень	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається

3) генотоксичність: in vitro	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
4) канцерогенність:	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
довгострокові дослідження	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
додаткові дослідження	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
ембріотоксичність	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
пренатальна і постнатальна токсичність	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
6) місцева переносимість	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
7) додаткові дослідження токсичності:	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
антигенність (утворення антитіл)	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
імунотоксичність	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
дослідження механізмів дії	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
лікарська залежність	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
токсичність метаболітів	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
токсичність домішок	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
інше	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Для даного типу лікарського засобу проведення власних доклінічних досліджень не вимагається

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)



*[Handwritten signature]*

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)	Мілнاران <sup>®</sup> , капсули тверді по 25 мг, по 50 мг
2. Заявник	Рівофарм СА
3. Виробник	Рівофарм СА
4. Проведені дослідження <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодівий номер клінічного випробування	Проект звіту про клінічне дослідження №130358 Відкрите, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності з двома схемами лікування з одноразовою пероральною дозою 50 мг та препарату Іксел (референтний препарат) після прийому дози 50 мг у здорових осіб в умовах голодування. Дата звіту: 13 березня 2014р.
6. Фаза клінічного випробування	КЛІНІЧНА ФАЗА: I (Дослідження біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	3 4 грудня 2013 року по 17 січня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Квебек (Канада)
9. Кількість досліджуваних	запланована – 31 фактична - 21

<p><b>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</b></p>	<p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності з двома схемами лікування з одноразовою пероральною дозою:</p> <p>Ефективність: порівняти швидкість та ступінь всмоктування випробуваного мілнаципрану з препаратом Іксел, референтним мілнаципраном, в умовах голодування.</p>
<p><b>11. Дизайн клінічного випробування</b></p>	<p>Відкрите, одноцентрове, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності з двома схемами лікування з одноразовою пероральною дозою для порівняння швидкості та ступеню всмоктування випробуваного мілнаципрану з препаратом Іксел, референтним мілнаципраном, в умовах голодування.</p> <p>До початку дослідження суб'єктів випадково призначали на лікування відповідно до схеми рандомізації, створеної inVentiv. Суб'єкти перебували у дослідницькому центрі inVentiv щонайменше за 10 годин до введення препарату і після забору крові через 24 години після дози у кожен період. Суб'єктів просили повернутися до дослідницького центру для повторних візитів. Фази лікування розділяли періодом вимивання 7 днів.</p>
<p><b>12. Основні критерії включення</b></p>	<p>Суб'єкти повинні були бути здоровими, дорослими, віком від 18 років і старше; індекс маси тіла (ІМТ) &gt;18,5 і &lt;30,0 кг/м<sup>2</sup>. Процедури скринінгу включали форму інформованої згоди, критерії включення/виключення, анамнез та лікарський анамнез, демографічні дані, заміри тіла, вимірювання показників життєво важливих функцій, електрокардіограму на 12 відведень (ЕКГ), медичний огляд, аналіз сечі на наявність наркотичних речовин, тест на виявлення вагітності шляхом аналізу сечі (жінки) і клінічні лабораторні дослідження (гематологія, біохімія, серологія та загальний аналіз сечі).</p>
<p><b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Назва: Мілнаципран 50 мг капсули  Доза/Спосіб застосування: перорально/капсули</p> <p>Схема прийому: одноразова пероральна доза досліджуваного препарату Мілнаципран, капсула 1x50 мг вводили протягом кожного періоду дослідження.</p>
<p><b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</b></p>	<p>Назва: Іксел  Доза/Спосіб застосування: перорально/капсули</p> <p>Схема прийому: одноразова пероральна доза референтного препарату Іксел, капсула 1x50 мг вводили протягом кожного періоду дослідження.</p>
<p><b>15. Супутня терапія</b></p>	<p>Під час цього дослідження не було заплановано жодної попередньої або супутньої терапії. Було зафіксовано одночасне вживання ліків, включаючи активні інгредієнти, за винятком гормональних контрацептивів. Детальніше див. у Розділі 14.3.1.3 звіту. Суб'єктам рекомендували не приймати інгібітори MAO протягом 30 днів до першого введення препарату та до 14 днів після останнього введення препарату. Крім того, під час дослідження уникали застосування аспірину, нестероїдних протизапальних препаратів та інших антикоагулянтів, оскільки ці препарати можуть збільшити ризик кровотеч. Кваліфікований дослідник вирішив, що зареєстрована супутня лікарська терапія не впливала на результат цього дослідження, і що супутні ліки, прийняті під час дослідження, не мали жодного впливу на ФК профіль.</p>

<p><b>16. Критерії оцінки ефективності</b></p>	<p>Завданням цього дослідження було порівняти швидкість та ступінь всмоктування капсули мілнаципрану у дозі 50 мг (досліджуваний препарат) порівняно з препаратом Іксел (референтний препарат), яку вводили по 1 x 50 мг натще.</p>
<p><b>17. Критерії оцінки безпеки</b></p>	<p>Серйозні побічні реакції включали будь-які події, які були смертельними, загрожували життю, спричинили стійку або значну неспроможність/непрацездатність, вимагали стаціонарної або тривалої госпіталізації, призвели до вроджених аномалій/дефектів або вважалися важливими медичними подіями, які ставили під загрозу суб'єкта та необхідне медичне або хірургічне втручання для запобігання одному з раніше перелічених результатів. Усі серйозні побічні реакції повинні були бути повідомлені Спонсору дослідження протягом 24 годин після отримання інформації.</p> <p>Значною серйозною реакцією визначали будь-яку подію (крім випадків, що повідомляються як серйозні), що призвела до втручання, включаючи скасування лікування, зменшення дози або значну додаткову супутню терапію. Небажана реакція, що виникла у ході лікування - це побічна реакція, яка розпочалася під час або після першого введення досліджуваного препарату, або побічна реакція, яка розпочалася до першого введення досліджуваного препарату та прогресувала після введення досліджуваного препарату або, можливо, була продовжена внаслідок прийому досліджуваного препарату. У випадку небажаної реакції, що виникла у ході лікування з часом настання протягом періоду вимивання або безпосередньо перед наступним введенням досліджуваного препарату, його відносили до досліджуваного препарату, прийнятого протягом попереднього періоду лікування.</p>
<p><b>18. Статистичні методи</b></p>	<p>Фармакокінетика:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Параметричний дисперсійний аналіз на AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>1/2</sub> е<sub>l</sub> та K<sub>el</sub>; геометричні довірчі інтервали для AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub> та C<sub>max</sub>; і непараметричний критерій (Wilcoxon) T<sub>max</sub>;</li> <li>• Фактори в моделі дисперсійного аналізу: послідовність, суб'єкти, згруповані за фактором послідовності, період та лікування;</li> <li>• Логарифмічно перетворені параметри: AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub> та C<sub>max</sub>.</li> </ul> <p>Критерії біоеквівалентності для мілнаципрану:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 90% геометричні довірчі інтервали для відношення (A/B) середньоквадратичних середніх значень дисперсійного аналізу логарифмічно-перетвореного AUC<sub>0-t</sub> та C<sub>max</sub> повинні бути в межах 80,00% до 125,00%.</li> </ul>
<p><b>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</b></p>	<p>Демографічні дані та дані замірів тіла перелічені у розділі 14.1.3, а лабораторні дослідження - у розділі 9.5.1. звіту.</p>
<p><b>20. Результат и ефективності</b></p>	<p>Завданням цього дослідження було порівняти швидкість та ступінь всмоктування капсули мілнаципрану у дозі 50 мг (досліджуваний препарат) порівняно з препаратом Іксел капсулою (референтний препарат), введеною 1 x 50 мг натще.</p> <p>Тридцять один (31) суб'єкт був рандомізований та отримав дозування у цьому дослідженні; з них 21 суб'єкт закінчив дослідження. Відповідно до протоколу дослідження, дані всіх суб'єктів, які завершили дослідження та для яких адекватно характеризували ФК профіль, використовувались для ФК та статистичного аналізу (N = 21).</p>

	<p>Дані вилучених суб'єктів, проаналізованих з міркувань безпеки, представлені в таблицях ФК, але виключені з описової статистики (Суб'єкти № 04, 05, 06, 09, 11, 13, 15, 16, 22 та 26). Періоду вимивання 7 днів було достатньо, щоб забезпечити повне виведення препарату перед введенням періоду 2 та уникнути будь-яких слідових ефектів. Середня залишкова площа становила менше 20% для всіх процедур, що вказує на те, що відбору проб протягом 48 годин було достатньо. Відповідно до протоколу дослідження, гіпотеза про біоеквівалентність препаратів приймається, якщо 90% геометричні довірчі інтервали відношення середньоквадратичних середніх значень досліджуваного до референтного продукту логарифмічно-перетворених AUC<sub>0-t</sub> та C<sub>max</sub> знаходяться в межах прийнято діапазону від 80,00% до 125,00%.</p> <p>Це дослідження відповідало критеріям біоеквівалентності, оскільки всі 90% геометричні довірчі інтервали були в межах допустимого діапазону.</p>
<p><b>21. Результат и безпеки</b></p>	<p>Загалом про 68 побічних реакцій, що виникли у ході лікування повідомляли 23 з 31 суб'єкта, які отримували принаймні одну дозу досліджуваного препарату (вибірка для оцінки безпеки). Розподіл за групами лікування такий: 36 побічних реакцій, що виникли у ході лікування, про які повідомили 55,6% (n = 15) з 27 суб'єктів, які отримували лікування А, та 32 побічних реакцій, що виникли у ході лікування, про які повідомили 42,3% (n = 11) з 26 суб'єктів, які отримували лікування В.</p> <p>Найчастіше повідомлялося про побічні реакції, що виникли у ході лікування: «нудота», про яку повідомляли 45,2% (n = 14) суб'єктів, які становили вибірку для оцінки безпеки, «блювота» - 32,3% (n = 10) суб'єктів, які становили вибірку для оцінки безпеки, про «розширення судин» повідомляє 25,8% (n = 8) суб'єктів, які становили вибірку для оцінки безпеки, «запаморочення» та «головний біль» повідомляли 16,1% (n = 5) суб'єктів, які становили вибірку для оцінки безпеки.</p> <p>Відомо, що всі ці побічні реакції, що виникли у ході лікування дуже часто або часто зазнають досвіду введення мілнаципрану відповідно до фармакопейної статті на лікарський засіб<sup>1</sup>.</p> <p>З 68 повідомлених побічних реакцій, що виникли у ході лікування 54 були оцінені як легкі, а 14 - як середні за ступенем тяжкості.</p> <p>З 68 повідомлених побічних реакцій, що виникли у ході лікування зв'язок 65 оцінювався як можливий, 1 як віддалений та 2 як не пов'язаних. Під час цього дослідження не повідомлялося про смерть, серйозні або значні побічні реакції. Деякі суб'єкти мали клінічно значущі результати вимірювання безпеки під час дослідження (зростала частота пульсу). Однак, після завершення клінічної частини дослідження, дані суб'єктів, які виконували процедури виходу з дослідження, включаючи клінічні лабораторні дослідження та вимірювання показників життєво важливих функцій, підтвердили відсутність суттєвих змін у стані здоров'я суб'єктів.</p>
<p><b>22. Висновок (заключення)</b></p>	<p>На основі даних результатів можна зробити висновок, що досліджуваний мілнаципран гідрохлорид (лікування А) біоеквівалентний референтному препарату Іксел (лікування В) після прийому дози 50 мг в умовах голодування. Обидва препарати добре переносились, без значних побічних реакцій і не спостерігалася суттєва різниця в профілях безпеки між препаратами.</p>

Заявник (Власник РП)


 (підпис)  
 (ПІБ)