

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Клаудієкс
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб (генерик)
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати <i>Обґрунтування:</i> Це генеричний лікарський засіб. Відповідно до вимог розділу III 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 (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426 [зі змінами, чинна редакція]) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС доклінічні дослідження не вимагаються.
2. Фармакологія:	—
1) первинна фармакодинаміка	—
2) вторинна фармакодинаміка	—
3) фармакологія безпеки	—
4) фармакодинамічні взаємодії	—
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики 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: <i>in vitro</i>	—
<i>in vivo</i> (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)



Сергіємко Сергієм Михайловичем (підпис)
(П. І. Б.)

**ЗВІТ
про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Клаудієкс
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
3. Виробник	<i>J. URIACH Y COMPANIA, S.A. ДЖ. УРІАЧІ КОМПАЊЯ, С.А. GALENICUM HEALTH, S.L. ГАЛЕНІКУМ ХЕЛС, С.Л.</i>
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 (генерик)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите перехресне опорне порівняльне дослідження біоеквівалентності з прийомом однієї дози Cilostazol, таблетки по 100 мг (J. Uriach y Compañía S.A., Іспанія) та Pletal, таблетки по 100 мг (Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.) у здорових добровольців чоловічої та жіночої статей при однократному прийомі натщесерце Код протоколу спонсора: GE/10/CIL/1/12 Версія протоколу: 1.0 Дата версії протоколу: 06.02.2012
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 21.03.2012 по 01.04.2012
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада (місце проведення клінічної частини випробування, клінічна лабораторія, місце проведення фармакокінетичного і статистичного аналізу, установа, що надає звіти про дослідження) Іспанія (аналітична лабораторія)
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 Фактична: рандомізовано — 24, завершили дослідження — 24


<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основною метою даного дослідження було порівняння біодоступності цилостазолу за прийому натщесерце Cilostazol (Клаудіекс), таблетки по 100 мг (J. Uriach у Compañía S.A., Іспанія) та Pletal[®], таблетки по 100 мг (Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.) здоровими добровольцями чоловічої та жіночої статей, які не палять. Дане дослідження призначене для подання в Європейське медичне агентство (СМА).</p> <p>Вторинною метою був моніторинг безпеки, який включав:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) моніторинг вітальних показників (артеріальний тиск і частота серцевих скорочень), які були отримані до і через 3 та 24 години після прийому одного з досліджуваних лікарських засобів у кожному періоді дослідження; 2) присутність дослідника забезпечувалася до прийому та щонайменше протягом 4 годин після прийому досліджуваного лікарського засобу останнім добровольцем. Дослідник був доступний для телефонного контакту протягом усього періоду дослідження.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Опорне рандомізоване відкрите одноцентрове перехресне з двома періодами та двома послідовностями дослідження біоеквівалентності з метою порівняльної оцінки біодоступності цилостазолу за одноразового прийому натщесерце Cilostazol (Клаудіекс), таблетки по 100 мг (J. Uriach у Compañía S.A., Іспанія) та Pletal[®], таблетки по 100 мг (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.) здоровими добровольцями чоловічої та жіночої статей.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові добровольці чоловічої та жіночої статей, які не палять, віком 18 років або старше, з індексом маси тіла (ІМТ) у діапазоні 18,5–30 кг/м² включно, які надали письмову інформовану згоду; здорові за результатами оцінки медичного анамнезу, ЕКГ, вимірювання вітальних показників, за результатами лабораторного та фізикального обстежень, що визначали відповідальний дослідник/співдослідник.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Тестовий лікарський засіб:</p> <p>Cilostazol (Клаудіекс), таблетки по 100 мг;</p> <p>МНН: цилостазол</p> <p><i>Спосіб застосування:</i> кожний здоровий доброволець приймав перорально натщесерце одну дозу цилостазолу 100 мг (1 таблетку Cilostazol [Клаудіекс]).</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Референтний лікарський засіб:</p> <p>Pletal[®], таблетки по 100 мг</p> <p>МНН: цилостазол</p>

	<p><i>Спосіб застосування:</i> кожний здоровий доброволець приймав перорально натщесерце одну дозу цилостазолу 100 мг (1 таблетку Pletal®).</p>
15. Супутня терапія	<p>Впродовж проведення даного випробування здоровими добровольцями не повідомлялося про застосування якої-небудь супутньої терапії/лікарського засобу.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>З метою доведення біоеквівалентності розраховані 90% довірчі інтервали співвідношення T/R для геометричних середніх фармакокінетичних параметрів AUC_t та C_{max} повинні бути в межах діапазону 80,00%–125,00%.</p> <p>Скорочення: AUC_t — площа під кривою залежності «концентрація в плазмі–час», розрахована від нульової точки до останньої вимірюваної концентрації або часу останнього відбору крові t, у залежності від того, що настане раніше (нг·год/мл); C_{max} — величина максимальної концентрації в плазмі (нг/мл); R — референтний лікарський засіб; T — тестовий лікарський засіб.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали на основі вимірювання вітальних показників, результатів клініко-лабораторних аналізів (включаючи загальний аналіз крові і сечі, біохімічний аналіз крові та аналіз на сироватковий рівень хоріонічного гонадотропіну людини [лише для добровольців жіночої статі]), фізикального обстеження та реєстрації побічних явищ (ПЯ), які повідомлялися добровольцями, які прийняли досліджуваний лікарський засіб.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичний та статистичний аналіз проведений за допомогою SAS® (версія 9.1).</p> <p>Для тестового та референтного лікарських засобів усі фармакокінетичні параметри представлено за допомогою описової статистики (мінімальне значення, максимальне значення, медіана, середнє арифметичне, стандартне відхилення та коефіцієнт варіабельності).</p> <p>Дисперсійний аналіз (ANOVA) включав «послідовність», «добровольця, включеного в послідовність», «період» і «препарат» та був проведений для логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів AUC_t, AUC_{inf} і C_{max} та неперетворених даних для AUC_t, AUC_{inf}, C_{max}, T_{max}, Lambda (λ) і T_{1/2}. T_{max} проаналізовано з використанням непараметричного критерія.</p> <p>90% довірчі інтервали співвідношення T/R геометричних середніх AUC_t, AUC_{inf} і C_{max} розраховано з використанням середніх найменших квадратів (LSMEANS) та стандартних помилок (ESTIMATE) методу ANOVA.</p> <p>Скорочення: AUC_t — площа під кривою «концентрація в плазмі – час», розрахована від нульової точки до останньої вимірюваної концентрації або часу останнього відбору крові t, у залежності від того, що настане раніше (нг·год/мл); AUC_{inf} — площа під кривою «концентрація в плазмі – час», розрахована від нульової точки до</p>

	<p>нескінченності; C_{max} — величина максимальної концентрації в плазмі (нг/мл); λ — константа швидкості термінальної елімінації (1/год); $T_{1/2}$ — термінальний період напіввиведення (год); T_{max} — час досягнення максимальної концентрації в плазмі (год); T — тестовий лікарський засіб; R — референтний лікарський засіб.</p>																															
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>У дослідження включено 24 здорових добровольця. Серед них було 10 здорових добровольців чоловічої та 14 — жіночої статей; добровольці були європеїдної, негроїдної або монголоїдної раси, або латиноамериканського походження.</p> <p>Середній вік здорових добровольців складав $48,0 \pm 15,0$ років (діапазон: 25–75 років), середній зріст — $165,0 \pm 9,1$ см (діапазон: 149,1–181,0 см), середня маса тіла — $70,6 \pm 10,3$ кг (діапазон: 51,0–92,4 кг) та середній індекс маси тіла (ІМТ) — $25,9 \pm 2,7$ (діапазон: 20,0–28,7 кг/м²).</p>																															
20. Результати ефективності	<p>Результати аналізу біоеквівалентності за рівнем цилостазолу в плазмі крові (порівняння Cilostazol [Клаудіекс], таблетки по 100 мг, та Pletal®, таблетки по 100 мг)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр (N/N)</th> <th colspan="2">Геометричні середні / Арифметичні середні (CV%)</th> </tr> <tr> <th>Cilostazol (Клаудіекс), таблетки по 100 мг</th> <th>Pletal®, таблетки по 100 мг</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_(t) (нг·год/мл) (24/24)</td> <td>9550,59 / 10344,93 (41,78)</td> <td>9980,54 / 10989,63 (53,16)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{inf} (нг·год/мл) (21/22)</td> <td>10379,63 / 11399,46 (36,64)</td> <td>10351,76 / 11797,54 (53,09)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл) (24/24)</td> <td>554,91 / 595,82 (42,75)</td> <td>588,53 / 633,27 (45,27)</td> </tr> <tr> <td>T_{max}* (год) (24/24)</td> <td>3,00 (1,50—6,00)</td> <td>3,00 (1,50—6,00)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* — представлено як медіана та діапазон</p> <p>Співвідношення T/R геометричних середніх, відповідні 90% довірчі інтервали та коефіцієнти внутрішньосуб'єктної варіабельності (CV%) для фармакокінетичних параметрів AUC_t, AUC_{inf} та C_{max} для цилостазолу були наступними:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Фармакокінетичний параметр</th> <th>Співвідношення T/R геометричних середніх (90% довірчий інтервал)</th> <th>Коефіцієнт внутрішньосуб'єктної варіабельності (CV%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_(t) (нг·год/мл)</td> <td>95,69 (89,85–101,91)</td> <td>12,78</td> </tr> <tr> <td>AUC_{inf} (нг·год/мл)</td> <td>100,27 (92,68–108,47)</td> <td>13,71</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>94,29 (87,27–101,87)</td> <td>15,73</td> </tr> </tbody> </table> <p>Співвідношення T/R геометричних середніх та відповідні 90% довірчі інтервали для</p>			Параметр (N/N)	Геометричні середні / Арифметичні середні (CV%)		Cilostazol (Клаудіекс), таблетки по 100 мг	Pletal®, таблетки по 100 мг	AUC _(t) (нг·год/мл) (24/24)	9550,59 / 10344,93 (41,78)	9980,54 / 10989,63 (53,16)	AUC _{inf} (нг·год/мл) (21/22)	10379,63 / 11399,46 (36,64)	10351,76 / 11797,54 (53,09)	C _{max} (нг/мл) (24/24)	554,91 / 595,82 (42,75)	588,53 / 633,27 (45,27)	T _{max} * (год) (24/24)	3,00 (1,50—6,00)	3,00 (1,50—6,00)	Фармакокінетичний параметр	Співвідношення T/R геометричних середніх (90% довірчий інтервал)	Коефіцієнт внутрішньосуб'єктної варіабельності (CV%)	AUC _(t) (нг·год/мл)	95,69 (89,85–101,91)	12,78	AUC _{inf} (нг·год/мл)	100,27 (92,68–108,47)	13,71	C _{max} (нг/мл)	94,29 (87,27–101,87)	15,73
Параметр (N/N)	Геометричні середні / Арифметичні середні (CV%)																															
	Cilostazol (Клаудіекс), таблетки по 100 мг	Pletal®, таблетки по 100 мг																														
AUC _(t) (нг·год/мл) (24/24)	9550,59 / 10344,93 (41,78)	9980,54 / 10989,63 (53,16)																														
AUC _{inf} (нг·год/мл) (21/22)	10379,63 / 11399,46 (36,64)	10351,76 / 11797,54 (53,09)																														
C _{max} (нг/мл) (24/24)	554,91 / 595,82 (42,75)	588,53 / 633,27 (45,27)																														
T _{max} * (год) (24/24)	3,00 (1,50—6,00)	3,00 (1,50—6,00)																														
Фармакокінетичний параметр	Співвідношення T/R геометричних середніх (90% довірчий інтервал)	Коефіцієнт внутрішньосуб'єктної варіабельності (CV%)																														
AUC _(t) (нг·год/мл)	95,69 (89,85–101,91)	12,78																														
AUC _{inf} (нг·год/мл)	100,27 (92,68–108,47)	13,71																														
C _{max} (нг/мл)	94,29 (87,27–101,87)	15,73																														

	<p>фармакокінетичних параметрів AUC_t та C_{max} повністю знаходяться в межах прийнятного діапазону біоеквівалентності, що становить 80,00–125,00%.</p> <p>За результатами непараметричного аналізу фармакокінетичного параметру T_{max} цилостазолу не виявлено значущої відмінності між тестовим та референтним досліджуваними лікарськими засобами.</p> <p>Скорочення: див. п. 18.</p>
21. Результати безпеки	<p>У здорових добровольців, які отримували тестовий лікарський засіб, зареєстровано 4 побічних явища (ПЯ) легкого та 2 ПЯ середнього ступеня тяжкості. У здорових добровольців, які отримували референтний лікарський засіб, зафіксовано 11 ПЯ легкого та 1 ПЯ середнього ступеня тяжкості. ПЯ, пов'язаних з результатами клініко-лабораторних аналізів, у здорових добровольців при завершенні дослідження не було. Впродовж дослідження не повідомлялося про випадки серйозних побічних явищ. Як тестовий, так і референтний досліджувані лікарські засоби добре переносилися здоровими добровольцями.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>У даному дослідженні продемонстровано біоеквівалентність Cilostazol (Клаудіекс), таблетки по 100 мг (J. Uriach y Compañía S.A., Іспанія) лікарському засобу Pletal[®], таблетки по 100 мг (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.) у здорових добровольців чоловічої та жіночої статей за умови прийому натщесерце.</p> <p>Як тестовий, так і референтний досліджувані лікарські засоби добре переносилися здоровими добровольцями. Впродовж дослідження не повідомлялося про випадки серйозних побічних явищ.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)
Солонина Марія Миколаївна

(П. І. Б.)