

Annexure 29

to the Procedure for examination of registration materials for medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of materials for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(clause 4, Section IV)

Non-Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (if available – registration certificate number):	Ciklox[®] film coated tablets 10 mg and 20 mg				
1) type of medicinal product for which the registration has been conducted or is planned	Generic Medicinal Product				
2) conducted studies	o	yes	√	no	if not, justify
	Escitalopram was approved for medical use in the United States in 2002. Escitalopram is mainly used to treat major depressive disorder or generalized anxiety disorder. Currently it is approved in many countries worldwide. As we developed as Generic product – these non-clinical studies were not conducted.				
2. Pharmacology:					
1) primary pharmacodynamics	In vitro selectivity was studied relative to noradrenaline transporter (NAT) and dopamine transporter (DAT) function in rat brain synaptosomes, and affinities for other binding sites were determined. In vivo 5-HT activity was measured as inhibition of neuronal firing rate in rat dorsal raphe nucleus (DRN) and enhancement of 5-hydroxytryptophan (5-HTP)-induced behaviour (mouse and rat). Furthermore, studies were conducted in models of antidepressant (mouse forced-swim test), anxiolytic [foot-shock-induced ultrasonic vocalization (USV) in adult rats and mouse black and white box] and anti-aggressive activity (socially isolated mice). Escitalopram inhibited 5-HTT functions approximately 2 times more potently than citalopram and at least 40 times more potently than R-citalopram. Escitalopram showed insignificant activity at other monoamine transporters and 144 other binding sites. Escitalopram inhibited 5-HT neuronal firing in DRN and potentiated 5-HTP-induced behaviours more potently than citalopram; R-citalopram was inactive. Escitalopram and citalopram, but not R-citalopram, reduced forced-swimming-induced immobility and facilitated exploratory behaviour in the black and white box. Escitalopram and citalopram inhibited USV potently; R-citalopram				

	<p>was several times less potent. Escitalopram, citalopram and R-citalopram inhibited aggressive behaviour weakly. Escitalopram and citalopram had very potent anti-aggressive effects when co-administered with 1-5-HTP. Escitalopram is a very selective 5-HT reuptake inhibitor. It is more potent than its racemate citalopram and is effective in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities.</p>
<p>2) secondary pharmacodynamics</p>	<p>The effects of escitalopram treatment was studied on spatial learning and memory in the partially baited radial arm maze (RAM) task and long-term potentiation (LTP) in the Schaffer collateral-CA1 synapses in neonatal clomipramine-exposed rats. Also, alterations in the levels of biogenic amines and acetylcholinesterase (AChE) activity were estimated. Fourteen days of escitalopram treatment restored the mobility and preference to sucrose water in the forced swim and sucrose consumption tests, respectively. The learning impairment in the RAM was reversed by escitalopram treatment. Interestingly, CA1-LTP was decreased in the neonatal clomipramine-exposed rats, which was restored by escitalopram treatment. Monoamine levels and AChE activity were decreased in several brain regions, which were restored by chronic escitalopram treatment. Thus, we demonstrate that hippocampal LTP is decreased in this animal model of depression, possibly explaining the learning deficits. Further, the reversal of learning and electrophysiological impairments by escitalopram reveals the important therapeutic effects of escitalopram that could benefit patients suffering from depression.</p>
<p>3) safety pharmacology</p>	<p>Escitalopram has a small effect on the QTc interval. A prolonged QTc was seen in 2% to 14% of escitalopram overdose cases, without serious cardiac sequelae. The QTc prolongation effect of citalopram in beagle dogs has been attributed to the minor metabolite racemic didemethylcitalopram (DDCT). Whether the escitalopram minor metabolite S-DDCT has this effect is not known. Concentrations of S-DDCT</p>

	are lower than DDCT, but for a broad range of doses of escitalopram and citalopram, the S-DDCT and DDCT concentrations are well below the QTc prolonging concentrations reported in dogs. There is no strong evidence from human and animal studies that the cardiac safety of escitalopram is significantly superior to that of citalopram.
4) pharmacodynamic interactions	NA
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	NA
2) absorption	Absorption is almost complete and independent of food intake. (Mean time to maximum concentration (mean Tmax) is 4 hours after multiple dosing). As with racemic citalopram, the absolute bioavailability of escitalopram is expected to be about 80%.
3) distribution	The apparent volume of distribution (V_d , β/F) after oral administration is about 12 to 26 L/kg. The plasma protein binding is below 80% for escitalopram and its main metabolites.
4) metabolism	Escitalopram is metabolised in the liver to the demethylated and didemethylated metabolites. Both of these are pharmacologically active. Alternatively, the nitrogen may be oxidised to form the N-oxide metabolite. Both parent substance and metabolites are partly excreted as glucuronides. After multiple dosing the mean concentrations of the demethyl and didemethyl metabolites are usually 28-31% and <5%, respectively, of the escitalopram concentration. Biotransformation of escitalopram to the demethylated metabolite is mediated primarily by CYP2C19. Some contribution by the enzymes CYP3A4 and CYP2D6 is possible.
5) elimination	The elimination half-life ($t_{1/2}$ β) after multiple dosing is about 30 hours and the oral plasma clearance (Cl_{oral}) is about 0.6 L/min. The major metabolites have a significantly longer half-life. Escitalopram and major metabolites are assumed to be eliminated by both the hepatic (metabolic) and the renal routes, with the major part of the dose excreted as metabolites in the urine.

6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	<p>The metabolism of escitalopram is mainly mediated by CYP2C19. CYP3A4 and CYP2D6 may also contribute to the metabolism although to a smaller extent. The metabolism of the major metabolite S-DCT (demethylated escitalopram) seems to be partly catalysed by CYP2D6.</p> <p>Co-administration of escitalopram with omeprazole 30 mg once daily (a CYP2C19 inhibitor) resulted in moderate (approximately 50%) increase in the plasma concentrations of escitalopram.</p> <p>Co-administration of escitalopram with cimetidine 400 mg twice daily (moderately potent general enzyme-inhibitor) resulted in a moderate (approximately 70%) increase in the plasma concentrations of escitalopram. Caution is advised when administering escitalopram in combination with cimetidine. Dose adjustment may be warranted.</p>
7) other pharmacokinetic studies	NA
4. Toxicology:	
1) single-dose toxicity	<p>After gavage administration, escitalopram 500 mg/kg caused deaths, prostration and tremors, 250 mg/kg had no effect. Citalopram also had no effect at 250 mg/kg, but 500 and 1000 mg/kg were both associated with some deaths and similar clinical signs.</p> <p>Bolus IV injection of escitalopram at 22 mg/kg led to breathing difficulties within 30 minutes and 30 mg/kg caused convulsions and deaths. Citalopram had similar effects at those dose levels.</p>
2) repeated dose toxicity	<p>Comparative 4- and 13-week and bridging oral tests have been conducted with escitalopram and racemic citalopram in the rat. A separate 60-day test was also carried out using the rat as a model. In the 4-week experiment, the highest dose of both drugs (60 mg/kg/day) led to small retardation in weight gain, slight changes in liver function and phospholipidosis in various tissues. At a dose of 60 mg/kg/day, the signs of phospholipidosis were more marked in animals given racemic citalopram.</p>

	<p>In the 13-week toxicity experiments in the rat, it was demonstrated that the pattern of toxic actions of escitalopram was similar to that of citalopram. Toxic actions mainly comprised hepatic enlargement and inflammation of the myocardium at high dose levels, plus typical phospholipidosis seen with many cationic amphophilic medicines. There were also clinical signs including reduced weight gain, sedation and trembling. The NOEL was about 5-10 mg/kg/day for both compounds.</p>
<p>3) genotoxicity: <i>in vitro</i></p>	<p>An extensive battery of <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> tests of racemic citalopram have been conducted. Racemic citalopram did not show mutagenic activity in most of the <i>in vitro</i> tests (Ames Salmonella assay; chromosome aberration assay in cultured human lymphocytes; gene mutation assay in cultured mouse lymphoma L5178Y) and <i>in vivo</i> tests (micronucleus test; unscheduled DNA synthesis). However, racemic citalopram was mutagenic in the <i>in vitro</i> bacterial reverse mutation assay (Ames test) in 2 of 5 bacterial strains (Salmonella TA98 and TA1537) in the absence of metabolic activation. Racemic citalopram was clastogenic in the <i>in vitro</i> Chinese hamster lung cell assay, in the presence and absence of metabolic activation.</p>
<p><i>in vivo</i> (including additional toxicokinetics assessment)</p>	<p>NA</p>
<p>4) carcinogenicity: long-term studies</p>	<p>Comprehensive carcinogenicity tests of racemic citalopram were done in the mouse and rat. Racemic citalopram showed no evidence of carcinogenic potential in the NMRI/BOM strain of mice at daily doses of 40-240 mg/kg (1.5 years) and in the COBS WI strain of rats at 8-80 mg/kg (2 years) other than an increased incidence of small intestine carcinoma in rats treated with 8 and 24 mg/kg/day of racemic citalopram. The latter doses are approximately equivalent to a dose of escitalopram 2-6 times the maximum recommended human daily dose based on mg/m²</p>

	basis. No such effects were observed in rats treated with a 80 mg/kg/day dose. On the same grounds as used previously, it can be concluded that escitalopram is not carcinogenic.
short-term or medium-term studies	NA
additional studies	NA
5) reproductive toxicity and toxic effects on offspring development:	NA
impact on fertility and early embryonal development	Animal data have shown that some SSRIs induce a reduction of fertility index and pregnancy index, reduction in number in implantation and abnormal sperm at exposure well in excess of human exposure. Citalopram was further shown to be genotoxic to mouse germ cells at the recommended human doses after 4 weeks of chronic exposure, resulting in increased sperm DNA strand breaks, aberrant primary spermatocytes and oxidative DNA damage. No animal data related to this aspect are available for escitalopram.
embryotoxicity	NA
prenatal and postnatal toxicity	NA
studies in which the drug is administered to offspring (non-mature animals) and/or long-term effects are assessed	NA
6) local tolerance	NA
7) additional toxicity studies:	NA
antigenicity (antibody formation)	NA
immunotoxicity	NA
study of mechanisms of action	NA
drug dependence	NA
metabolite toxicity	NA
toxicity of impurities	NA
other	NA
5. Conclusions on non-clinical study	No complete conventional battery of preclinical studies was performed with escitalopram since the bridging toxicokinetic and toxicological studies conducted in rats with escitalopram and citalopram showed a similar profile. Therefore,

all the citalopram information can be extrapolated to escitalopram.

In comparative toxicological studies in rats, escitalopram and citalopram caused cardiac toxicity, including congestive heart failure, after treatment for some weeks, when using dosages that caused general toxicity. The cardiotoxicity seemed to correlate with peak plasma concentrations rather than to systemic exposures (AUC). Peak plasma concentrations at no-effect-level were in excess (8-fold) of those achieved in clinical use, while AUC for escitalopram was only 3- to 4-fold higher than the exposure achieved in clinical use. For citalopram AUC values for the S-enantiomer were 6- to 7-fold higher than exposure achieved in clinical use. The findings are probably related to an exaggerated influence on biogenic amines i.e. secondary to the primary pharmacological effects, resulting in haemodynamic effects (reduction in coronary flow) and ischaemia. However, the exact mechanism of cardiotoxicity in rats is not clear. Clinical experience with citalopram, and the clinical trial experience with escitalopram, do not indicate that these findings have a clinical correlate.

Increased content of phospholipids has been observed in some tissues e.g. lung, epididymides and liver after treatment for longer periods with escitalopram and citalopram in rats. Findings in the epididymides and liver were seen at exposures similar to that in man. The effect is reversible after treatment cessation. Accumulation of phospholipids (phospholipidosis) in animals has been observed in connection with many cationic amphiphilic medicines. It is not known if this phenomenon has any significant relevance for man.

In the developmental toxicity study in the rat embryotoxic effects (reduced foetal weight and reversible delay of ossification) were observed at exposures in terms of AUC in excess of the exposure achieved during clinical use. No increased frequency of malformations was noted. A pre- and postnatal study showed reduced survival during the lactation period at exposures in terms of AUC in excess of the exposure achieved during clinical use.

Animal data have shown that citalopram induces a reduction of fertility index and pregnancy index, reduction in implantation number and abnormal sperm at exposure well in excess of

human exposure. No animal data related to this aspect are available for escitalopram.

Applicant (registration certificate holder)

Dr. Sanjay Mishra
DGM Pharmacovigilance



Dr. Sanjay Kumar Mishra MD (Physician)
Regd. No. MCI-26762
DGM-Pharmacovigilance
Kusum Healthcare Pvt. Ltd.



Звіт про доклінічні дослідження

1. Найменування лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Циклокс®, таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 10, 20 мг				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	о	так	✓	ні	(якщо ні, обґрунтуйте)
	Есциталопрам був схвалений для медичного використання в США в 2002 році. Есциталопрам в основному використовується для лікування великого депресивного розладу або генералізованого тривожного розладу. В даний час він затверджений у багатьох країнах світу. Оскільки ми розробляли препарат як генеричний, ці доклінічні дослідження не проводилися.				
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	Вибірковість <i>in vitro</i> вивчалася щодо норадреналінового транспортера (NAT) та допамінового транспортера (DAT) у синапсомозку щурів та визначали спорідненість до інших сайтів зв'язування. <i>In vivo</i> активність 5-HT вимірювали як інгібування швидкості випалення нейронів у дорсальному ядрі шва щурів (DRN) та посилення поведінки, спричиненої 5-гідрокситриптофаном (5-НТР) (миші та щури). Крім того, були проведені дослідження на моделях антидепресантів (тест вимушеного плавання миші), анксиолітичної [ультразвукова вокалізація, спричинена електробольовим подразненням лап (USV) у дорослих щурів та мишей, чорно-біла коробка] та антиагресивної активності (соціально ізольовані миші). Есциталопрам пригнічує функції 5-НТТ приблизно в 2 рази потужніше, ніж циталопрам, і принаймні в 40 разів потужніше, ніж R-циталопрам. Есциталопрам виявляв незначну активність щодо інших транспортерів моноамінів та 144 інших центрів зв'язування. Есциталопрам гальмував випалення 5-НТ нейронів у DRN та посилював поведінку, спричинену 5-НТР, потужніше, ніж циталопрам; R-циталопрам був неактивним. Есциталопрам та циталопрам на відміну від R-циталопраму, зменшують імобільність, спричинену примусовим плаванням, а також пізнавальному інстинкту в чорно-білому				



	нижчі за концентрації подовження QTc, про які повідомляють у собак. Немає вагомих доказів досліджень на людях та тваринах про те, що серцева безпека есциталопраму значно перевершує безпеку циталопраму.
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти про їх валідацію	Не застосовується
2) поглинання	Абсорбція є майже повною і не залежить від прийому їжі. (Середній час до максимальної концентрації (середній T_{max}) становить 4 години після багаторазового введення). Як і у випадку з рацемічним циталопрамом, очікується, що абсолютна біодоступність есциталопраму складатиме близько 80%.
3) розподіл	Теоретичний об'єм розподілу (V_d , β/F) після перорального прийому становить приблизно від 12 до 26 л/кг. Зв'язування з білками плазми крові менше 80% для есциталопраму та його основних метаболітів.
4) метаболізм	Есциталопрам метаболізується у печінці до деметильованих та дидеметильованих метаболітів. Обидва вони є фармакологічно активними. Азот також може окислюватися до форми N-оксидного метаболіту. Як метаболіти, так і вихідна сполука частково виводяться у формі глюкуронідів. Після багаторазового застосування середня концентрація деметил- та дидеметилметаболітів зазвичай становить відповідно 28–31% та <5% концентрації есциталопраму. Біотрансформація есциталопраму у деметильований метаболіт відбувається головним чином за допомогою CYP2C19. Можлива певна участь і ферментів CYP3A4 та CYP2D6.
5) виведення	Період напіввиведення ($t_{1/2\beta}$) після багаторазового застосування становить близько 30 годин, плазмовий кліренс при пероральному застосуванні (Cl_{oral}) становить 0,6 л/хв. Період напіввиведення основних метаболітів есциталопраму є більш тривалим. Вважається, що есциталопрам та його основні метаболіти виводяться печінкою (метаболічний шлях) та нирками, більша частина виводиться у формі метаболітів із сечею.



б) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Метаболізм есциталопраму відбувається, головним чином, за участю CYP2C19. Але в метаболізмі також задіяні CYP3A4 і CYP2D6, хоча й меншою мірою. Частковим каталізатором метаболізму основного метаболіту S-DCT (деметильованого есциталопраму) вважається ізофермент CYP2D6.</p> <p>Сумісне застосування есциталопраму і омепразолу 30 мг 1 раз на добу (інгібітор CYP2C19) спричиняє помірне зростання (приблизно на 50%) концентрації есциталопраму у плазмі крові.</p> <p>Одночасне застосування есциталопраму і циметидину 400 мг 2 рази на добу (помірно сильний основний інгібітор ензимів) спричиняє помірне зростання (приблизно на 70%) концентрації есциталопраму в плазмі крові. Таким чином, необхідно з обережністю призначати есциталопрам одночасно з циметидином. У цих випадках може бути потрібне коригування дози есциталопраму.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія:	
1) токсичність однократної дози	<p>Після введення через шлунковий зонд есциталопрам в дозі 500 мг/кг викликав летальний результат, прострацію і тремор, 250 мг/кг не мали жодної ефекту. Циталопрам також не чинив ефекту при дозі 250 мг/кг, але 500 і 1000 мг/кг були пов'язані з деякими смертельними наслідками та подібними клінічними ознаками.</p> <p>Болюсне внутрішньовенне введення есциталопраму в дозі 22 мг/кг призвело до утруднення дихання протягом 30 хвилин, а введення 30 мг/кг викликало судоми і смерть. Циталопрам мав аналогічні ефекти при застосуванні в цих дозах.</p>
2) токсичність багатократних доз	<p>Порівняльні 4- та 13-тижневі та перехідні пероральні тести були проведені з есциталопрамом та рацемічним циталопрамом у щурів. Окремий 60-денний тест також проводили, використовуючи щура в якості моделі.</p> <p>У 4-тижневому експерименті найвища доза обох препаратів (60 мг/кг/день) призвела до невеликого відставання у збільшенні ваги, незначних змін функції печінки та фосфоліпідозу в різних тканинах. У дозі 60 мг/кг/день ознаки фосфоліпідозу були вираженими у тварин, яким давали рацемічний циталопрам.</p>



	<p>У 13-тижневих експериментах з токсичністю на щурах було продемонстровано, що характер токсичної дії есциталопраму був подібним до такої циталопраму. Токсичні дії в основному включали збільшення печінки та запалення міокарда при високих дозах, а також типовий фосфоліпідоз, який спостерігається у багатьох катіонних амфіфільних лікарських засобів. Також були клінічні ознаки, включаючи зниження прибавки маси тіла, седативний ефект і тремтіння. NOEL становив приблизно 5-10 мг/кг/день для обох сполук.</p>
<p>3) генотоксичність: <i>in vitro</i></p>	<p>Було проведено велику кількість досліджень <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> рацемічного циталопраму. Рацемічний циталопрам не виявляв мутагенної активності в більшості тестів <i>in vitro</i> (тест Еймса з використанням сальмонели; аналіз хромосомних аберацій у культивованих лімфоцитах людини; аналіз генної мутації в культивованій лімфомі миші L5178Y) та тести <i>in vivo</i> (мікроядерний тест; позаплановий синтез ДНК). Однак рацемічний циталопрам був мутагенним в аналізі зворотної мутації бактерій <i>in vitro</i> (тест Еймса) у 2 з 5 штамів бактерій (сальмонели TA98 та TA1537) за відсутності метаболічної активації. Рацемічний циталопрам виявився кластогенним в аналізі клітин легенів китайського хом'яка <i>in vitro</i> за наявності та за відсутності метаболічної активації.</p>
<p><i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики)</p>	<p>Не застосовується</p>
<p>4) канцерогенність:</p>	
<p>довгострокові дослідження</p>	<p>Комплексні тести канцерогенності рацемічного циталопраму проводили на мишах та щурах. Рацемічний циталопрам не показав канцерогенного потенціалу щодо штаму NMRI/BOM мишей при добових дозах 40–240 мг/кг (1,5 року) та штаму COBS W1 щурів при дозах 8–80 мг/кг (2 роки), крім збільшення частоти розвитку раку тонкої кишки у щурів, які отримували 8 та 24 мг/кг/день рацемічного циталопраму. Останні дози є приблизно еквівалентними дозі есциталопраму, яка в 2–6 разів перевищує максимальну рекомендовану добову дозу для людини на основі мг/м². Таких ефектів не спостерігалось у щурів, які отримували дозу 80 мг/кг/день. На тих самих підставах, що і раніше, можна зробити висновок, що есциталопрам не є канцерогенним.</p>



короткострокові або середньострокові дослідження	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується
вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	Дані на тваринах показали, що деякі СІЗЗС індукують зниження індексу народжуваності та індексу вагітності, зменшення кількості імплантацій та аномальних сперматозоїдів при дозах, що перевищують дози для людини. Крім того, було показано, що циталопрам є генотоксичним для зародкових клітин миші в рекомендованих дозах для людини через 4 тижні хронічного впливу, що призводить до збільшення розривів ланцюгів ДНК сперми, відхилення первинних сперматоцитів та окисного пошкодження ДНК. Для есциталопраму немає даних про тварин, пов'язаних з цим аспектом.
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна та постнатальна токсичність	Не застосовується
дослідження, в яких препарат вводять потомству (статевозрілим тваринам) та/або оцінюються довгострокові ефекти	Не застосовується
6) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
вивчення механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується



5. Висновок щодо доклінічного дослідження

Повна стандартна серія доклінічних досліджень з есциталопрамом не проводилася, оскільки зведені токсикокінетичні і токсикологічні дослідження, проведені на щурах з есциталопрамом та циталопрамом, показали подібний профіль. Отже, всю інформацію про циталопрам можна екстраполювати на есциталопрам.

У порівняльних токсикологічних дослідженнях на щурах есциталопрам та циталопрам спричиняли серцеву токсичність, включаючи застійну серцеву недостатність, після лікування протягом декількох тижнів при застосуванні доз, що викликали загальну токсичність. Кардіотоксичність, очевидно, корелювала з піковими концентраціями в плазмі, а не з системним впливом (AUC). Пікові концентрації в плазмі на рівні відсутності ефекту були вищими (в 8 разів), ніж при клінічному застосуванні, тоді як AUC для есциталопраму була тільки в 3–4 рази вищою, ніж експозиція, досягнута при клінічному застосуванні. Для циталопрама значення AUC для S-енантіомер були в 6-7 разів вище, ніж експозиція, досягнута при клінічному використанні. Отримані дані, ймовірно, пов'язані з надмірним впливом на біогенні аміни, тобто вторинними по відношенню до первинних фармакологічних ефектів, що призводить до гемодинамічних ефектів (зниження коронарного кровотоку) і ішемії. Однак точний механізм кардіотоксичності у щурів не ясний. Клінічний досвід застосування циталопраму та досвід клінічних досліджень есциталопраму не вказують на те, що ці дані мають клінічну кореляцію.

Підвищений вміст фосфоліпідів спостерігається в деяких тканинах, таких як легені, придатки яєчка і печінка, після тривалого лікування есциталопрамом і циталопрамом у щурів. Результати в придатках яєчка і печінки спостерігалися при дозах, аналогічних таким у людини. Ефект є оборотним після припинення лікування. Накопичення фосфоліпідів (фосфоліпідоз) у тварин спостерігалось в зв'язку з багатьма катіонними амфіфільними ліками. Невідомо, чи має це явище якесь значення для людини.

У дослідженні токсичності для розвитку у щурів спостерігалися ембріотоксичні ефекти (зниження ваги плоду і оборотна затримка окостеніння) при впливі з точки зору AUC, що перевищує вплив, що досягається під час клінічного використання. Підвищення частоти вад розвитку не відзначено. Пре- і післяпологове дослідження показало зниження виживаності в період



	<p>лактації при впливі з точки зору AUC, що перевищує вплив, що досягається під час клінічного використання. Дані на тваринах показали, що циталопрам викликає зниження індексу фертильності і індексу вагітності, зменшення числа імплантацій і аномальних сперматозоїдів при дозах, що значно перевищують дози у людей. Для есциталопраму немає даних про тварин, пов'язаних з цим аспектом.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Д-р Санджай Мішра Асистент генерального директора з фармаконадзора



Annexure 30

to the Procedure for examination of registration materials for medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of materials for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(clause IV, Section 4)

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (if available – registration certificate number)	Ciklox® film coated tablets 10 mg and 20 mg
2. Applicant	Kusum Healthcare Pvt.Ltd
3. Manufacturer	Kusum Healthcare Pvt.Ltd, Plot No.M-3, Indore Special Economic Zone, Phase-II Pithampur. Dist.-Dhar Madhya Pradesh -454774, India
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO if not, justify
1) type of medicinal product for which the registration has been conducted or is planned	Generic medicinal product
5. Full name of the clinical trial, coded clinical trial number	An open-label, balanced, randomized, two treatment, two sequence, two period, two way crossover, single oral dose bioequivalence study of Escitalopram tablets 20 mg in normal, healthy, adult, human subjects under fasting conditions Study No: BE/20/072
6. Phase of the clinical trial	Bioequivalence Study (Phase-I)
7. Clinical trial period	21-10-2020 to 21-11-2020
8. Countries where the clinical trial was conducted	India.
9. Number of subjects	Planned: 24 Actual: 20 (Evaluable subjects)
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	The primary objective of the study was to assess whether the test product is bioequivalent to the reference product based on the evaluation of C_{max} and AUC_{0-72} . The secondary objectives of the present study include: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Descriptive statistics for pharmacokinetic (PK) parameter -T_{max}. ▪ Assessment of safety and tolerability profile of test and reference products.

11. Clinical trial design	An open-label, balanced, randomized, two treatment, two sequence, two period, two way crossover, bioequivalence study under fasting condition.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Willing to provide written informed consent for participation in the study, and an ability to comprehend the nature and purpose of the study; • Willing to be available for the entire study period and to comply with protocol requirements; • Normal, healthy, adult, human subject of 18-45 years (both inclusive) of age; • Body mass index in the range of 18.50 – 30.00 kg/m² (both inclusive); • Normal health status as determined by baseline medical and medication history, at the time of screening and vital signs (blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and body temperature) measurements and physical examination at the time screening as well as check-in during each study period; • With normal or clinically non-significant laboratory values as determined by hematological, biochemistry tests and urine analysis; • With a normal or clinically non-significant 12-lead ECG; • With a negative test for Human Immunodeficiency Virus (HIV) type I/II antibodies or Hepatitis B surface antigen (HBsAg) or Hepatitis C virus antibodies; • Non-smokers or mild/moderate smokers with not more than 10 bidis/cigarettes/pipes per day, and willing to abstain from smoking or chewing any tobacco containing product at least 72.00 hours prior to dosing and throughout the sampling points; • Non-alcoholic
13. Investigational drug, method of administration, strength	<p>Investigational drug: Ciklox[®] Tablets 20 mg (Escitalopram 20 mg)</p> <p>Method of administration:</p> <p>On dosing day, based on randomization schedule, subjects were administered one tablet of the test product, orally, with 240 ± 2 mL of drinking water at an ambient temperature in an upright sitting position, under fasting condition.</p> <p>Strength: 20 mg Tablet</p>
14. Reference drug, dose, method of administration, strength	<p>Reference drug: CipraleX[®] 20mg film coated tablets (Escitalopram 20 mg)</p> <p>Method of administration:</p> <p>On dosing day, based on randomization schedule, subjects were administered one tablet of the reference product, orally, with 240 ± 2 mL of drinking water at an ambient temperature in an upright sitting position, under fasting condition.</p> <p>Strength: 20 mg Tablet</p>
15. Concomitant therapy	Subject number 22 was given concomitant medication Ondansetron 4mg Stat. (Brand name: Ondem) as a part of adverse event management. (AE: Subject number 22 had vomiting in period I which was moderate in severity and was judged as possibly to be related to the study drug)
16. Assessment criteria of efficacy	<p>Primary parameters C_{max} and AUC_{0-72}</p> <p>(The 90% confidence intervals for test/reference ratios of the geometric least squares means between test and reference formulations calculated for C_{max} and AUC_{0-72} were within the bioequivalence range of 80.00% –125.00% for Escitalopram)</p>
17. Assessment criteria of safety	During the clinical conduct of the entire study, subjects were monitored for adverse events (AEs). Vital signs (blood pressure and pulse rate) and general well-being were assessed at pre-dose (within 2.00 hours prior to dosing) and at 2.00, 4.00, 6.00, 8.00,

12.00, 24.00, 36.00, 48.00 and 60.00 hours post-dose (± 45 minutes of the scheduled time) during the in-house stay of the subjects.

Body temperature was assessed within 2.00 hours prior to dosing and at 12.00, 24.00 and 36.00 hours post-dose (± 45 minutes of scheduled time) during the in-house stay of subjects in each study period.

Orthostatic hypotension was measured at 4.00 hours post dose ($+45$ minutes of scheduled time) after completion of posture restriction of subjects.

Additional safety measures: Since Escitalopram might cause insomnia, somnolence and dizziness; blood sample collection, vital sign measurements and meals were served at bedside up to 12.00 hours post-dose in each study period.

All the subjects were instructed not to drive, operate complex machinery or engage in other hazardous activities during washout period and for 10 days after period II dosing.

Post-study safety evaluations were performed after the last blood sample collection (72.00 hours post-dose) of period II or at subject's discontinuation from the study.

Physical examination, vital signs measurements (blood pressure, pulse rate, body temperature, and respiratory rate), well-being, blood sample collection for laboratory analysis (hematology and biochemistry (Serum creatinine, SGOT/AST, SGPT/ALT, Serum bilirubin–Total, Serum blood urea nitrogen) were performed during post-study safety assessments.

18. Statistical methods

Statistical analysis was performed on Escitalopram using the Phoenix® WinNonlin® Version 8.2.

Descriptive statistics (Arithmetic means, standard deviations and coefficients of variation) were computed and reported for the pharmacokinetic parameters (C_{max} , AUC_{0-72} and T_{max}) for Escitalopram.

Additionally, geometric least squares mean were calculated for C_{max} and AUC_{0-72} , Median was calculated for T_{max} .

ANOVA, 90% confidence interval using Schuirmann's two one-sided tests for bioequivalence, power and ratio analysis were performed on Ln-transformed pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-72} , for Escitalopram.

Non-parametric Wilcoxon signed rank test was performed to assess the pharmacokinetic parameter T_{max} for Escitalopram.

19. Demographic indicators of the study population (gender, age, race, etc.)

Gender: Male

Age: 19 to 44 years of age (both years inclusive).

Race: Asian.

20. Results of efficacy

Statistical Evaluation

Ratio, 90% confidence intervals, Intra subject Variability (CV) and Power for the Log transformed C_{max} and AUC_{0-72} for Escitalopram (N = 20)

Parameters (units)	Ratio (%) (T Vs R)	90% Confidence Intervals (%)	Intra Subject CV (%)	Power (T Vs R) (%)
Ln (C_{max})(ng/ml)	102.72	97.89 – 107.79	8.80	100.00
Ln (AUC_{0-72}) (hr *ng/ml)	100.45	96.63 – 104.43	7.09	100.00

21. Results of safety

All 24 enrolled subjects were included in safety assessment.

One adverse event was reported during period I of this study.

Subject number 22 had vomiting in period I which was moderate in severity and was judged as possibly to be related to the study drug.


There were no any AE occurred during the post study safety assessment.


There was no SAE in the study. In considering the observed adverse events, both the products were well tolerated.

22. Conclusion (resolution)

The 90% confidence intervals for the ratio (test/reference) of geometric least square means based on Ln-transformed primary pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-72} were found within the acceptable BE limits of 80.00% to 125.00% for Escitalopram.

Applicant (registration certificate holder)


 Ruohika Swaini
 Sr. Manager- BE (Clinical Operations)




Звіт про клінічні дослідження

1. Найменування лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Циклокс®, таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 10, 20 мг				
2. Заявник	Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Індія				
3. Виробник	Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Плот № М-3, Індор Спешел Ікономік Зоун, Фейз-ІІ, Пітампур, Діст. Дхар, Мадхья Прадеш, Пін-454774, Індія				
4. Проведені дослідження:	✓	так	о	ні	(якщо ні, обґрунтуйте)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер протоколу клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, двома послідовностями, двома періодами, однією дозою, подвійне перехресне дослідження пероральної біоеквівалентності таблеток есциталопраму 20 мг у звичайних, здорових, дорослих, людей при застосуванні натще. № дослідження: ВЕ/20/072.				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності (фаза І)				
7. Період клінічного випробування	з 21.10.2020 р. по 21.11.2020 р.				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія.				
9. Кількість досліджуваних	Планована: 24. Фактична: 20 (пацієнти, що підлягали оцінці).				
10. Основна мета та вторинна мета дослідження	<p>Основною метою дослідження було оцінити, чи є досліджуваний препарат біоеквівалентним референтному препарату на основі оцінки C_{max} та AUC_{0-72}.</p> <p>До вторинної мети цього дослідження належать:</p> <ul style="list-style-type: none"> описова статистика фармакокінетичного (ФК) параметра C_{max} та AUC_{0-72} тестового та референтного препаратів. 				

Переклад з англійської мови на українську мову виконано перекладачем Шульгою Ю. В.



<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, двома послідовностями, двома періодами, подвійне перехресне дослідження біоеквівалентності при застосуванні натще.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Бажання надати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та здатність зрозуміти суть та мету дослідження; • бажання бути доступними протягом усього періоду дослідження та відповідати вимогам протоколу; • звичайні, здорові, дорослі люди віком 18–45 років (обидва включно); • індекс маси тіла в межах 18,50–30,00 кг/м² (обидва включно); • нормальний стан здоров'я, визначений базовим анамнезом та лікарським анамнезом, на момент скринінгу та вимірювання життєвоважливих показників (кров'яний тиск, пульс, частота дихання та температура тіла) та фізикальне обстеження під час скринінгу, а також реєстрації у кожному періоді дослідження; • із нормальними або клінічно незначущими лабораторними показниками, визначеними гематологічними, біохімічними дослідженнями та аналізом сечі; • з нормальною або клінічно незначущою ЕКГ з 12 відведеннями; • з негативним тестом на антитіла вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) типу I/II, або на поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg), або антитіла вірусу гепатиту С; • некурящі або слабкі/помірні курці, які не перевищують ліміт у 10 біді/сигарет/трубок на день, і бажають утриматися від куріння або жування будь-якого тютюнового продукту принаймні за 72 години до прийому препарату та протягом усіх етапів відбору проб; • ті, хто не вживає алкоголь.
<p>13. Досліджуваний препарат, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний препарат: Циклокс[®], таблетки 20 мг (есциталопрам 20 мг)</p> <p>Спосіб введення: у день дозування, виходячи з графіка рандомізації, пацієнтам вводили одну таблетку тестового препарату перорально з 240±2 мл питної води за температури навколишнього середовища у вертикальному положенні сидячи, при застосуванні натще.</p> <p>Вміст активної речовини: таблетки, 20 мг.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Референтний препарат: Ципралекс[®] 20 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (есциталопрам 20 мг)</p> <p>Спосіб введення: у день дозування, виходячи з графіка рандомізації, пацієнтам вводили одну таблетку референтного препарату перорально з 240±2 мл питної води за температури навколишнього середовища у вертикальному положенні сидячи, при застосуванні натще.</p> <p>Вміст активної речовини: таблетки, 20 мг.</p>



15. Супутня терапія	Суб'єкту № 22 було призначено супутній препарат Ондансетрон 4 мг Stat. (зареєстрована патентована назва: Ондем) як частина процедури лікування побічних явищ (ПЯ: у суб'єкта № 22 у періоді I мало місце блювання, яке було розцінене як можливо пов'язане з досліджуваним препаратом).
16. Критерії оцінки ефективності	Первинні параметри C_{max} та AUC_{0-72} . (90% довірчі інтервали для досліджуваного/референтного співвідношення для геометричних середніх, обчислених методом найменших квадратів між досліджуваним та референтним препаратами, розрахованими для C_{max} та AUC_{0-72} , знаходились в межах біоеквівалентності 80,00–125,00% для есциталопраму).
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Під час усього клінічного дослідження пацієнтів спостерігали на предмет побічних явищ (ПЯ). Життєвоважливі показники (артеріальний тиск та частота пульсу) та загальне самопочуття оцінювались перед введенням дози (протягом 2.00 годин до введення дози) та через 2.00, 4.00, 6.00, 8.00, 12.00, 24.00, 36.00, 48.00 та 60.00 годин після дозування (± 45 хвилин від запланованого часу) під час амбулаторного перебування суб'єктів.</p> <p>Температуру тіла оцінювали протягом 2.00 годин до дозування та через 12.00, 24.00 та 36.00 годин після введення дози (± 45 хвилин від запланованого часу) під час амбулаторного перебування суб'єктів в кожному періоді дослідження.</p> <p>Ортостатичну гіпотензію вимірювали через 4.00 години після введення дози (± 45 хвилин від запланованого часу) після завершення обмеження щодо зміни положення тіла пацієнтів.</p> <p>Додаткові заходи безпеки: оскільки есциталопрам може спричинити безсоння, сонливість та запаморочення, збір зразків крові, вимірювання життєвоважливих показників та харчування біля ліжка у період до 12.00 годин після введення дози у кожному періоді дослідження.</p> <p>Всім суб'єктам було рекомендовано не керувати автомобілем, не керувати складною технікою та не займатися іншими небезпечними видами діяльності протягом періоду вимивання та впродовж 10 днів після дозування у періоду II.</p> <p>Оцінку безпеки після дослідження проводили після останнього збору зразків крові (72.00 години після введення дози) у періоді II або після припинення участі пацієнта у дослідженні.</p> <p>Фізикальне обстеження, вимірювання життєвоважливих показників (артеріальний тиск, частота пульсу, температура тіла та частота дихання), самопочуття, збір проб крові для лабораторного аналізу (гематологія та біохімія (сироватковий креатинін, SGOT/AST, SGPT/ALT, сироватковий білірубін – загальний, вміст азоту сечовини крові в сироватці крові) проводили під час оцінки безпеки після дослідження.</p>
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз проводили на есциталопрамі з використанням програми Phoenix® WinNonlin® (Version 8.2).



	<p>Показники описової статистики (середні арифметичні, стандартні відхилення та коефіцієнти варіації) було розраховано та представлено для фармакокінетичних параметрів (C_{max}, AUC_{0-72} та T_{max}) для есциталопраму.</p> <p>Крім того, геометричні середні, обчислені методом найменших квадратів, було розраховано для C_{max} та AUC_{0-72}, медіана – для T_{max}. ANOVA, 90% довірчий інтервал за допомогою двох односторонніх критеріїв Шермана для біоеквівалентності, потужність та аналіз співвідношення були визначені для Ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-72} для есциталопраму. Для оцінки фармакокінетичного параметру T_{max} для есциталопраму проводили непараметричний тест Вілкоксона з підписаним рангом.</p>															
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса і т.д.)</p>	<p>Стать: чоловіча. Вік: від 19 до 44 років (обидва включно). Раса: монголоїдна.</p>															
<p>20. Результати аналізу ефективності</p>	<p>Статистична оцінка Співвідношення, 90% довірчі інтервали, інтрасуб'єктна варіабельність (CV) та потужність для log-перетворених C_{max} і AUC_{0-72} для есциталопраму (n = 20).</p> <table border="1" data-bbox="539 1057 1453 1482"> <thead> <tr> <th>Показники (од. вимір.)</th> <th>Співвідношення (%) (T Vs R)</th> <th>90% довірчі інтервали (%)</th> <th>Інтрасуб'єктний коефіцієнт варіабельності (%)</th> <th>Потужність (T Vs R) (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ln (C_{max}) (нг/мл)</td> <td>102,72</td> <td>97,89 – 107,79</td> <td>8,80</td> <td>100,00</td> </tr> <tr> <td>Ln (AUC_{0-72}) (год·нг/мл)</td> <td>100,45</td> <td>96,63 – 104,43</td> <td>7,09</td> <td>100,00</td> </tr> </tbody> </table>	Показники (од. вимір.)	Співвідношення (%) (T Vs R)	90% довірчі інтервали (%)	Інтрасуб'єктний коефіцієнт варіабельності (%)	Потужність (T Vs R) (%)	Ln (C_{max}) (нг/мл)	102,72	97,89 – 107,79	8,80	100,00	Ln (AUC_{0-72}) (год·нг/мл)	100,45	96,63 – 104,43	7,09	100,00
Показники (од. вимір.)	Співвідношення (%) (T Vs R)	90% довірчі інтервали (%)	Інтрасуб'єктний коефіцієнт варіабельності (%)	Потужність (T Vs R) (%)												
Ln (C_{max}) (нг/мл)	102,72	97,89 – 107,79	8,80	100,00												
Ln (AUC_{0-72}) (год·нг/мл)	100,45	96,63 – 104,43	7,09	100,00												
<p>21. Результати аналізу безпеки</p>	<p>Усі 24 суб'єкти, які були зараховані, були включені до оцінки безпеки.</p> <p>Протягом періоду I цього дослідження повідомлялося про одне несприятливе явище.</p> <p>У суб'єкта № 22 у періоді I мало місце блювання, яке було помірного ступеню тяжкості і розцінювалося як можливо пов'язане з досліджуваним препаратом.</p> <p>Під час оцінки безпеки після дослідження не спостерігалось жодних побічних явищ.</p> <p>У дослідженні не відзначалося СПЯ. Враховуючи спостережувані побічні явища, обидва препарати мали добру переносимість.</p>															
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>90% довірчий інтервал для співвідношення геометричних середніх розрахованих методом найменших квадратів</p>															



