


Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	ЕСЦИТАЛОПРАМ-ВІСТА таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині 5 мг, 10 мг, 20 мг; по 2 або 4 блістери у картонній коробці				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
2) проведені дослідження	о	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
Власні доклінічні дослідження не надаються, оскільки лікарський засіб є генериком із доведеною еквівалентністю по відношенню до референтного лікарського засобу CIPRALEX [®] таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг 5 мг, 10 mg, 15 mg, 20 mg, Н. Lundbeck A/S, Denmark (згідно вимог 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 затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460).					
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)	 <p>(підпис) Співак В.В. (П. І. Б.)</p>

авдвалені

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ЕСЦИТАЛОПРАМ-ВІСТА таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині 5 мг, 10 мг, 20 мг; по 2 або 4 блістери у картонній коробці			
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія			
3. Виробник	Дженефарм, С. А., Греція Виробництво готової лікарської форми, первинна упаковка, вторинна упаковка, контоль серії, випуск серії			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Однодозове, рандомізоване, відкрите, перехресне, опорне, порівняльне дослідження біодоступності Есциталопраму 20 мг, таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині (Genepharm S.A., Греція) та Cipralex [®] 20 мг таблеток, вкритих плівковою оболонкою (H. Lundbeck A/S), у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі в умовах голодування.			
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність			
7. Період проведення клінічного випробування	з 09.12.2011 по 24.12.2011			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада			
9. Кількість досліджуваних	20 суб'єктів були зареєстровані та отримували дозу в період 1. 17 суб'єктів завершили дослідження. 17 суб'єктів були включені в статистичний аналіз.			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього ключового дослідження було порівняння біодоступності есциталопраму в таблетках, що диспергуються в ротовій порожнині Есциталопраму 20 мг (Genepharm S.A., Греція) і таблеток Cipralex 20 мг, вкритих плівковою оболонкою (H. Lundbeck A/S, Данія) у здорових чоловіків та жінок-волонтерів, які не курять, в умовах голодування.			

11. Дизайн клінічного випробування	Однодозове, рандомізоване, відкрите, перехресне, опорне, порівняльне дослідження біоеквівалентності
12. Основні критерії включення	<p>Діагноз та основні критерії включення:</p> <p>Суб'єкти відповідали наступним критеріям включення протягом 30 днів до дозування періоду 1:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові, що не палять (не менше 6 місяців до введення препарату), добровольці чоловічої та жіночої статі у віці 18 років та старше. 2. Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м². 3. Здоров, згідно з анамнезом, ЕКГ, показниками життєдіяльності, результатами лабораторних досліджень та фізичному обстеженням, встановленим головним дослідником/молодшим дослідником. 4. Систолічний артеріальний тиск від 95 до 140 мм рт. ст. включно та діастолічний артеріальний тиск від 55 до 90 мм рт. ст. включно і частота серцевих скорочень від 50 до 100 ударів на хвилину включно чи інше значення, яке головний дослідник/допоміжний дослідник вважає за прийнятне. 5. Клінічні лабораторні значення знаходяться в межах допустимого діапазону BPSI (див. Додаток А), крім випадків, коли значення визнані головним дослідником/допоміжним дослідником «не є клінічно значущими». 6. Здатність розуміти та бути поінформованим про характер дослідження з оцінки співробітників BPSI. Здатний дати письмову поінформовану згоду до отримання будь-якого досліджуваного препарату. Повинен вміти ефективно спілкуватися з персоналом клініки. 7. Можливість голодувати не менше 16 годин та споживати стандартну їжу. 8. Готовність стати волонтером протягом усього дослідження та готовність дотримуватись усіх вимог протоколу. 9. Погодьтеся не робити татуювання, пірсинг язика чи тіла до закінчення дослідження. 10. Погодьтеся не сідати за кермо і не працювати з важкими механізмами, якщо відчуваєте запаморочення або сонливість після прийому препарату, доки не відновиться повна розумова активність. 11. Суб'єкти жіночої статі повинні виконати хоча б одне з наступного: <ul style="list-style-type: none"> Бути хірургічно стерильним протягом щонайменше 6 місяців. Постменопауза щонайменше 1 року. <p>Погодьтеся уникати вагітності та використовувати прийнятний з медичної точки зору метод контрацепції як мінімум за 30 днів до дослідження, під час дослідження та до 30 днів після закінчення дослідження (остання процедура дослідження).</p> <p>Медично прийнятні методи контрацепції включають негормональну внутрішньоматкову спіраль або подвійний</p>

	бар'єр (презерватив з піною або вагінальний сперміцидний супозиторій, діафрагма зі сперміцидом). В якості методу контрацепції можна використовувати лише повне статеве утримання.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Есциталопрам 20 мг таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	CIPRALEX [®] 20 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Для встановлення біоеквівалентності були розраховані 90% довірчі інтервали для співвідношення тест/еталон середніх геометричних значень AUC_{72} та C_{max} для есциталопраму має бути в межах 80,00–125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека оцінювалася шляхом вимірювання основних показників життєдіяльності, клінічних лабораторних тестів (включаючи гематологію, аналіз сечі, біохімічний аналіз сироватки та тести на hGC у сироватці (тільки у жінок)), фізичних оглядів та побічних ефектів, про які повідомляли суб'єкти, які отримували лікування.
18. Статистичні методи	Описова статистика всіх фармакокінетичних параметрів (мінімум, максимум, медіана, середнє значення, стандартне відхилення та коефіцієнт варіабельності) представлена для тестованих та еталонних продуктів. ANOVA, включаючи послідовність, суб'єкти, включені в послідовність, період та лікування, виконували на даних, перетворених за допомогою \ln , для AUC_{72} та C_{max} , а також на необроблених даних для AUC_{72} , C_{max} та T_{max} . T_{max} аналізували за допомогою додаткового непараметричного тесту. 90% довірчі інтервали (ДІ) відносин
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові, що не палять (не менше 6 місяців до введення препарату), добровольці чоловічої та жіночої статі у віці 18 років та старше. Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м ² .
20. Результати ефективності	Загалом у дослідження було включено 20 суб'єктів. 17 суб'єктів завершили дослідження. 17 суб'єктів були включені в статистичний аналіз та фармакокінетичний аналіз. Описова статистика всіх фармакокінетичних параметрів (мінімум, максимум, медіана, середнє значення, стандартне відхилення та коефіцієнт варіабельності) представлена для тестованих та еталонних продуктів.

ANOVA, включаючи послідовність, суб'єкти, вкладені в послідовність, період та обробку, виконували на перетворених \ln даних для AUC_{72} та C_{max} , а також за необробленими даними для AUC_{72} , C_{max} та T_{max} .

T_{max} аналізували за допомогою додаткового непараметричного тесту.

90% довірчі інтервали (ДІ) відносин Тест/Еталон середніх геометричних значень для AUC_{72} та C_{max} розраховували на основі середніх найменших квадратів (LSMEANS) та ОЦІНКИ ANOVA.

Есциталопрам: (N = 17)

Параметри	Співвідношення (T/R)%	90% довірчий інтервал	Intra subject % CV
AUC_{72} (ng.h/mL (17/16))	98.17	94.21-102.29	6.68
C_{max} (ng/mL) (17/17)	98.44	94.08-103.01	7.57
T_{max} h (17/17)			

Відповідні 90% довірчі інтервали для параметрів AUC_{72} та C_{max} повністю знаходяться у допустимому діапазоні 80,00%-125,00%.

21. Результати безпеки

Усього після прийому випробуваного продукту у випробуваних виникло 9 небажаних легких явищ. Загалом суб'єкти випробували 15 легенів та 3 помірних НЯ після прийому еталонного продукту. Усього було зареєстровано 4 легкі НЯ, пов'язані з клінічними лабораторними дослідженнями, спостерігалися у суб'єктів після дослідження.

Під час проведення цього дослідження не було зареєстровано серйозних небажаних явищ. Як тестований продукт, і еталонний продукт добре переносилися всіма суб'єктами.

22. Висновок (заключення)

Біодоступність есциталопраму була оцінена для досліджуваного (Т) та еталонного (R) продуктів. Усі фармакокінетичні параметри були отримані з концентрації есциталопраму в плазмі. Плазма концентрації були виміряні за допомогою валідованого аналітичного методу. Відносини Т/R середніх геометричних та відповідні 90% довірчі інтервали для параметрів AUC_{72} та C_{max} повністю знаходяться у допустимому діапазоні 80,00%-125,00%.

Таким чином, досліджуваний лікарський засіб - Т у порівнянні з референтним продуктом - R відповідає критеріям біоеквівалентності щодо швидкості та ступеня всмоктування в умовах голодування відповідно до критеріїв, встановлених у протоколі.

Під час проведення дослідження загалом 15 легких і 3 помірних побічних явищ суб'єкти зазнали після прийому еталонного продукту. Загалом 4 легкі побічні явища, пов'язані з

клінічними лабораторними дослідженнями, спостерігалися у суб'єктів після дослідження.

Під час проведення цього дослідження не повідомлялося про жодні серйозні побічні ефекти. Випробуваний і еталонний продукт добре переносилися всіма суб'єктами. Жодного клінічно значущого результату в оцінці життєво важливих показників або лабораторних тестах у жодного з суб'єктів не було.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

