

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):	<p>В Україні: Остібан</p> <p>В Португалії: Ebastina Generis 10 mg film-coated tablets</p> <p>Ebastina Generis 20 mg film-coated tablets</p> <p>Marketing Authorization number in Portugal: 5037106 5037114 5037122 5037130</p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генерик
2) проведені дослідження	так <u>х-ні</u> якщо ні, обґрунтувати: дослідження не проводились у зв'язку з тим, що тип лікарського засобу - генерик
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)

Гончарова Г.Є.
(П. І. Б.)

	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)	В Україні: Остібан В Португалії: Ebastina Generis 10 mg film-coated tablets Ebastina Generis 20 mg film-coated tablets Marketing Authorization number in Portugal: 5037106 5037114 5037122 5037130
2. Заявник	ТОВ «ВОРВАРТС ФАРМА», Україна
3. Виробник	Generis Farmaceutica, S.A., Rua Joao de Deus, n.º 19, Venda Nova, 2700-487 Amadora, Portugal
4. Проведені дослідження:	<u>х-так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генерик
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Пілотне клінічне дослідження та дослідження біоеквівалентності, рандомізоване, подвійне сліпе, перехресне дослідження двох пероральних препаратів ебастину (таблетки по 20 мг), що застосовуються у

	<p>вигляді одноразової дози здоровими добровольцями: тестовий препарат порівняно з референтним препаратом (Ебастел Форте, Алміралл-Продесфарма, СА, Іспанія) Код: UEC35E04EBA</p>
6. Фаза клінічного випробування	<p>Клінічне дослідження фармакології людини (фармакокінетичне дослідження на здорових добровольцях). Клінічне дослідження біоеквівалентності.</p>
7. Період проведення клінічного випробування	<p>03.01.2004 р. по грудень 2005 р.</p>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<p>Іспанія</p>
9. Кількість досліджуваних	<p>Пілотне дослідження: вісім здорових добровольців (5 чоловіків та 3 жінки) Дослідження біоеквівалентності: двадцять один здоровий доброволець (13 чоловіків та 8 жінок)</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Оцінити обсяг вибірки для проведення дослідження біоеквівалентності на основі даних, отриманих у попередньому пілотному дослідженні за участю здорових добровольців. 2. Згодом оцінити біоеквівалентність (порівняльну біодоступність) між тестовими та референтними препаратами на здорових добровольцях.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>1. Пілотне клінічне дослідження, одноразова доза, перехресне з двома послідовностями та двома періодами (2 x 2 перехресний дизайн), із збалансованим ефектом перенесення та сліпим рандомізованим розподілом. 2. Клінічне дослідження біоеквівалентності, одноразова доза, перехресне з двома послідовностями та двома періодами (2 x 2 перехресний дизайн), із збалансованим ефектом перенесення та сліпим рандомізованим розподілом.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Здорові суб'єкти обох статей віком від 18 до 40 років, які нещодавно не брали участі в інших дослідженнях чи донорстві після надання інформованої згоди.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Ебастин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою 20 мг Пероральне введення</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Ебастель Форте, таблетки, вкриті плівковою оболонкою 20 мг Пероральне введення</p>
15. Супутня терапія	<p>Суб'єкти не отримували супутнього лікування.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Не стосується</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Згідно з протоколом</p>
18. Статистичні методи	<p>C_{max}, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, $C_{max}/AUC_{(0-\infty)}$ і T_{max}</p>
19. Демографічні показники	<p>Стать, вік, зріст, вага та індекс маси тіла</p>

досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	
20. Результати ефективності	Не стосується
21. Результати безпеки	Не стосується
22. Висновок (заключення)	<p>Пілотне клінічне випробування:</p> <ul style="list-style-type: none"> - В цьому пілотному дослідженні була показана біоеквівалентність між тестовим та референтними препаратами. Рекомендується проведення дослідження біоеквівалентності. - Розрахунковий обсяг вибірки для дослідження біоеквівалентності становить щонайменше 20 суб'єктів. <p>Клінічне випробування біоеквівалентності:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Згідно з результатами, СІ90% для ln-трансформованих параметрів C_{max}, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, $C_{max}/AUC_{(0-\infty)}$ активного метаболіту карабастіну [Carebastine] знаходяться в межах допустимого значення. Хоча інтервал для T_{max} є трохи вищим, цю різницю не можна вважати клінічно значущою. Можна зробити висновок, що тестуємий препарат є біоеквівалентним референтному препарату (Ebastel Forte, Almiral-Prodesdarma SA, Іспанія). Обидва препарати показали подібний профіль безпеки.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Гончарова Г.Є.
(П. І. Б.)

	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 терміну дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)
--	---

ЗВІТ

про клінічні випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Назва в Україні: Остібан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг або по 20 мг №20 Номери реєстраційних посвідчень в Португалії: 5037106 5037114 5037122 5037130
2. Заявник	ТОВ «ВОРВАРТС ФАРМА», Україна
3. Виробник	Генеріс Фармасютика, С.А. Руа Жоао де Деус, н.° 19, Венда Нова, 2700-487 Амадора, Португалія/ Generis Farmaceutica, S.A. Rua Joao de Deus, n.° 19, Venda Nova, 2700-487 Amadora, Portugal
4. Проведені дослідження:	Так. Дослідження біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генерик
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Пілотне клінічне випробування та дослідження біоеквівалентності, рандомізоване, подвійне сліпе, перехресне, двох пероральних препаратів ебастину (таблетки по 20 мг), що вводилися у вигляді одноразової дози здоровим добровольцям: досліджуваний препарат порівняно з референтним Ебастел Форте, Almirall-Prodesfarma, S.A., Іспанія. № Eudra CT: 2004-002055-14 (код дослідження: UEC35E04EBA).
6. Фаза клінічного випробування	Клінічне випробування фармакології у людини (фармакокінетичні випробування на здорових добровольцях). Клінічне випробування біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	червень 2005 року по грудень 2005 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія
9. Кількість учасників дослідження	Випробування проводилося в два етапи: спочатку пілотне допоміжне дослідження за участю 8 осіб, щоб вивчити біоеквівалентність і отримати дані для відповідного розрахунку розміру вибірки. Потім – дослідження біоеквівалентності, яке включало 21 учасника.

	Остаточний звіт відповідає одному дослідженню, що включає два етапи, з номером Eudra CT: 2004-002055-14 (код дослідження: UEC35E04EBA).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	1. Оцінити розмір вибірки для проведення дослідження біоеквівалентності за допомогою даних, отриманих у попередньому пілотному дослідженні за участю здорових добровольців. 2. Згодом оцінити біоеквівалентність (порівняльну біодоступність) між досліджуваним та референтним препаратами у здорових добровольців.
11. Дизайн клінічного випробування	Пілотне клінічне випробування та дослідження біоеквівалентності, рандомізоване, подвійне сліпе, перехресне, двох пероральних препаратів ебастину (таблетки по 20 мг), що вводилися у вигляді одноразової дози здоровим добровольцям: досліджуваний препарат порівняно з референтним Ебастел Форте, Almirall-Prodesfarma, S.A., Іспанія. Випробування проводилося в два етапи: спочатку пілотне допоміжне дослідження за участю 8 осіб, щоб вивчити біоеквівалентність і отримати дані для відповідного розрахунку розміру вибірки. Потім – дослідження біоеквівалентності, яке включало 21 учасника. Розмір вибірки з 8 учасників для пілотного дослідження був обраний довільно. Потім розмір вибірки для дослідження біоеквівалентності був попередньо розрахований відповідно до даних (внутрішньоіндивідуальна варіабельність), отриманих у пілотному дослідженні. Остаточний звіт відповідає одному дослідженню, що включає два етапи, з номером Eudra CT: 2004-002055-14 (код дослідження: UEC35E04EBA).
12. Основні критерії включення	Здорові люди обох статей віком від 18 до 40 років, які останнім часом не брали участі в інших дослідженнях чи донорстві, після надання інформованої згоди.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ебастин, 20 мг Пероральне застосування
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ебастел Форте, 20 мг Пероральне застосування
15. Супутня терапія	Учасники не отримували супутньої терапії
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка біоеквівалентності ґрунтується на порівняльній біодоступності каребастину, активного метаболіту ебастину (який є проліками) між досліджуваним та еталонним препаратами у здорових добровольців. Ебастин швидко метаболізується до активного каребастину. Крім того, низькі концентрації ебастину в плазмі не дозволяють провести повну фармакокінетичну оцінку. <i>Основна змінна</i> Параметри, які визначають біоеквівалентність як за обсягом, так і за швидкістю досягнення $AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$, C_{max} , t_{max} і $C_{max}/AUC(0-\infty)$, із застосуванням як безпосередніх, так і логарифмічно трансформованих величин лікування). <i>Вторинні змінні:</i> Оцінка переносимості: клінічна безпека (оцінка життєво важливих показників і небажаних явищ) і лабораторна безпека (оцінка гематологічних і біохімічних результатів).

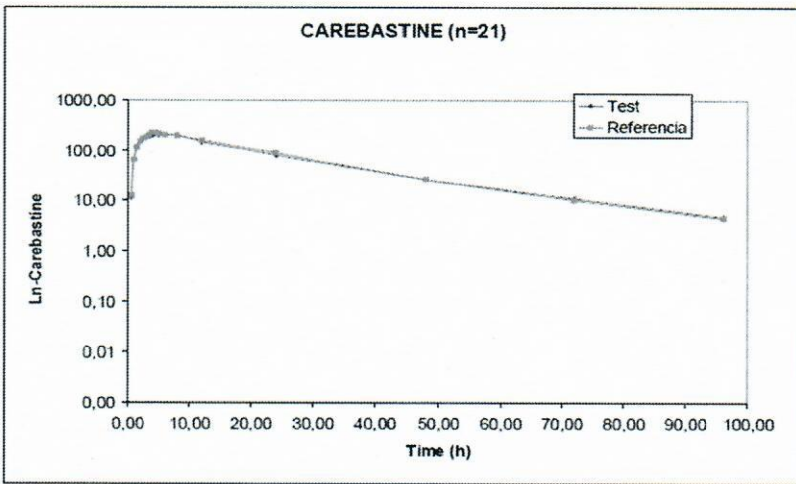
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Про всі небажані явища, що відбуваються під час випробування, будуть надходити спонтанні повідомлення, або вони будуть реєструватися за запитом. Вони будуть зареєстровані в Індивідуальній реєстраційній картці (CRF) та описані за такими показниками, як тривалість, інтенсивність, частота та потенційний причинно-наслідковий зв'язок з призначеним лікуванням. Вони будуть оцінюватися в індивідуальному порядку. Профіль безпеки буде оцінено шляхом запису життєво важливих ознак і небажаних явищ, а також оцінки даних загального аналізу крові та біохімії крові, отриманих до та після випробування.</p>																																																																																																		
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Оцінювання $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max}, T_{max} Порівняльне дослідження параметрів біодоступності, безпосередніх та L_n-трансформованих величин ($AUC_{(0-\infty)}$, C_{max}, та $C_{max}/AUC_{(0-\infty)}$) методом двофакторного ANOVA (склад та послідовність) для одержання залишкової дисперсії (SPSS). Оцінювання параметру T_{max} за допомогою програмного забезпечення Bioeqv 6.2 (Wijnand). Опорні межі розраховуватимуться на рівні 90 %, а розрахунок подвійного однобічного тесту Schuirman здійснюватиметься через помилку або залишкову дисперсію моделі, розраховану на попередньому кроці (ANOVA). Для t_{max} буде виконано розрахунок непараметричного довірчого інтервалу 90 %. Ефекти послідовності та періоду також вивчатимуть за допомогою ANOVA. Враховується рівень значущості 5% ($\alpha=0,05$).</p>																																																																																																		
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Стать, вік, зріст, вага та індекс маси тіла</p>																																																																																																		
<p>20. Результати аналізу ефективності (біоеквівалентність)</p>	<p>Випробуваний склад</p> <table border="1" data-bbox="502 1254 1412 1534"> <thead> <tr> <th></th> <th>L_n випр.</th> <th>C_{max} випр.</th> <th>L_n AUC_{0-t} випр.</th> <th>L_n AUC_{0-i} випр.</th> <th>L_n C_{max}/AUC_{0-i} випр.</th> <th>T_{max} випр.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Середнє</td> <td>5,37</td> <td>8,50</td> <td>8,50</td> <td>8,53</td> <td>-3,16</td> <td>5,14</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>5,47</td> <td>8,49</td> <td>8,49</td> <td>8,53</td> <td>-3,17</td> <td>4,50</td> </tr> <tr> <td>Стд. відх.</td> <td>0,41</td> <td>0,33</td> <td>0,33</td> <td>0,33</td> <td>0,20</td> <td>1,59</td> </tr> <tr> <td>Мін.</td> <td>4,40</td> <td>7,79</td> <td>7,79</td> <td>7,82</td> <td>-3,51</td> <td>3,00</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>5,82</td> <td>9,00</td> <td>9,00</td> <td>9,03</td> <td>-2,76</td> <td>8,00</td> </tr> </tbody> </table> <p>Еталонний склад</p> <table border="1" data-bbox="502 1556 1412 1836"> <thead> <tr> <th></th> <th>L_n ет.</th> <th>C_{max} ет.</th> <th>L_n AUC_{0-t} ет.</th> <th>L_n AUC_{0-i} ет.</th> <th>L_n C_{max}/AUC_{0-i} ет.</th> <th>T_{max} ет.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Середнє</td> <td>5,46</td> <td>8,56</td> <td>8,56</td> <td>8,58</td> <td>-3,12</td> <td>4,17</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>5,46</td> <td>8,48</td> <td>8,48</td> <td>8,50</td> <td>-3,12</td> <td>4,00</td> </tr> <tr> <td>Стд. відх.</td> <td>0,41</td> <td>0,34</td> <td>0,34</td> <td>0,33</td> <td>0,23</td> <td>1,20</td> </tr> <tr> <td>Мін.</td> <td>4,52</td> <td>7,86</td> <td>7,86</td> <td>7,92</td> <td>-3,44</td> <td>2,50</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>6,05</td> <td>9,04</td> <td>9,04</td> <td>9,05</td> <td>-2,58</td> <td>8,00</td> </tr> </tbody> </table> <p>Випробуваний/еталонний склад (в/е)</p> <table border="1" data-bbox="502 1870 1412 1971"> <thead> <tr> <th></th> <th>L_n в/е</th> <th>C_{max} в/е</th> <th>L_n AUC_{0-t} в/е</th> <th>L_n AUC_{0-i} в/е</th> <th>L_n C_{max}/AUC_{0-i} в/е</th> <th>T_{max} в/е</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Середнє</td> <td>0,98</td> <td>0,99</td> <td>0,99</td> <td>0,99</td> <td>1,02</td> <td>0,98</td> </tr> </tbody> </table>		L_n випр.	C_{max} випр.	L_n AUC_{0-t} випр.	L_n AUC_{0-i} випр.	L_n C_{max}/AUC_{0-i} випр.	T_{max} випр.	Середнє	5,37	8,50	8,50	8,53	-3,16	5,14	Медіана	5,47	8,49	8,49	8,53	-3,17	4,50	Стд. відх.	0,41	0,33	0,33	0,33	0,20	1,59	Мін.	4,40	7,79	7,79	7,82	-3,51	3,00	Макс.	5,82	9,00	9,00	9,03	-2,76	8,00		L_n ет.	C_{max} ет.	L_n AUC_{0-t} ет.	L_n AUC_{0-i} ет.	L_n C_{max}/AUC_{0-i} ет.	T_{max} ет.	Середнє	5,46	8,56	8,56	8,58	-3,12	4,17	Медіана	5,46	8,48	8,48	8,50	-3,12	4,00	Стд. відх.	0,41	0,34	0,34	0,33	0,23	1,20	Мін.	4,52	7,86	7,86	7,92	-3,44	2,50	Макс.	6,05	9,04	9,04	9,05	-2,58	8,00		L_n в/е	C_{max} в/е	L_n AUC_{0-t} в/е	L_n AUC_{0-i} в/е	L_n C_{max}/AUC_{0-i} в/е	T_{max} в/е	Середнє	0,98	0,99	0,99	0,99	1,02	0,98
	L_n випр.	C_{max} випр.	L_n AUC_{0-t} випр.	L_n AUC_{0-i} випр.	L_n C_{max}/AUC_{0-i} випр.	T_{max} випр.																																																																																													
Середнє	5,37	8,50	8,50	8,53	-3,16	5,14																																																																																													
Медіана	5,47	8,49	8,49	8,53	-3,17	4,50																																																																																													
Стд. відх.	0,41	0,33	0,33	0,33	0,20	1,59																																																																																													
Мін.	4,40	7,79	7,79	7,82	-3,51	3,00																																																																																													
Макс.	5,82	9,00	9,00	9,03	-2,76	8,00																																																																																													
	L_n ет.	C_{max} ет.	L_n AUC_{0-t} ет.	L_n AUC_{0-i} ет.	L_n C_{max}/AUC_{0-i} ет.	T_{max} ет.																																																																																													
Середнє	5,46	8,56	8,56	8,58	-3,12	4,17																																																																																													
Медіана	5,46	8,48	8,48	8,50	-3,12	4,00																																																																																													
Стд. відх.	0,41	0,34	0,34	0,33	0,23	1,20																																																																																													
Мін.	4,52	7,86	7,86	7,92	-3,44	2,50																																																																																													
Макс.	6,05	9,04	9,04	9,05	-2,58	8,00																																																																																													
	L_n в/е	C_{max} в/е	L_n AUC_{0-t} в/е	L_n AUC_{0-i} в/е	L_n C_{max}/AUC_{0-i} в/е	T_{max} в/е																																																																																													
Середнє	0,98	0,99	0,99	0,99	1,02	0,98																																																																																													

Медіана	0,98	1,00	1,00	1,02	0,50
Стд. відх.	0,06	0,03	0,03	0,09	2,10
Мін.	0,84	0,93	0,93	0,82	-4,00
Макс.	1,08	1,05	1,05	1,23	5,50

Аналіз біоеквівалентності:
 Дослідження біоеквівалентності – Оцінка біоеквівалентності
 (Каребастин)

N=21 Каребастин	випр. <u>середнє</u> (св) медіана (діапазон)	ет. <u>середнє</u> (св) медіана (діапазон)	в/е t_{max} (в-е)	ді	критерій Шуірманна
$L_n C_{max}$ (нг/мл)	5,37 (0,09)	5,46 (0,09)	91,32	81,47- 102,37	$p(r \leq 0,80) = 0,03$ $p(r \geq 1,25) = 0,00$
$L_n AUC_{(0-t)}$ (нг год./мл)	8,50 (0,07)	8,56 (0,07)	94,80	86,37- 104,05	$p(r \leq 0,80) = 0,00$ $p(r \geq 1,25) = 0,00$
$L_n AUC_{(0-\infty)}$ (нг год./мл)	3,53 (0,07)	8,53 (0,07)	94,32	86,33- 104,09	$p(r \leq 0,80) = 0,00$ $p(r \geq 1,25) = 0,00$
$L_n C_{max}/AUC_{(0-\infty)}$ (год. ⁻¹)	-3,18 (0,06)	-3,14 (0,06)	95,53	85,32- 106,95	$p(r \leq 0,80) = 0,01$ $p(r \geq 1,25) = 0,00$
T_{max} (год.)	4,50 (3,00-8,00)	4,00 (2,50-8,00)	117,9	106,0- 141,8	

Малюнок: ЗАЛЕЖНІСТЬ LN-КОНЦЕНТРАЦІЇ від ЧАСУ



Переносимість:
 Добровольці не показали значних змін щодо клінічної чи аналітичної безпеки. Загалом було зареєстровано 16 побічних явищ, які мали місце лише у 9 учасників.

21. Результати аналізу безпеки	Слабкі		Помірні		Тяжкі		Разом		Разом
	Пов'яз.	Не пов'яз.	Пов'яз.	Не пов'яз.	Пов'яз.	Не пов'яз.	Пов.	Не пов.	Пов. + Не пов.
Сечовий вивід	2 інфекції	1 інф. 3 гематурії							
Травний тракт	1 підв. БР 1 підв. ТА								
ЦНС	3 непри- томність								
Дихальна система		1 фарингіт					7	9	15
Інші		1 біль у спині 1 цервікалія 1 зниж. тригліц.							
<p>Жодних серйозних побічних явищ під час дослідження зафіксовано не було.</p> <p>Що стосується безпеки, з жодним із випробуваних складів не відзначалося серйозних або неочікуваних побічних ефектів.</p> <p>Незважаючи на те, що мало місце кілька епізодів побічних явищ, усі клінічні явища вважалися легкими та клінічно незначними і з'являлися після введення досліджуваного або еталонного препарату. Крім того, більшість учасників дослідження мали подібні явища в задокументованому анамнезі.</p>									
22. Висновок	Випробовуваний лікарський засіб є біоеквівалентним до референтного лікарського засобу.								

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)
Директор ТОВ «ВОРВАРТС ФАРМА» Гончарова Г. Є.
 (повне ім'я)