

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):	Есцитодар® , таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 10 мг або по 20 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
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)


 (підпис)
 Дорошенко А.М.
 (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)	Есцитодар® , таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 10 мг або по 20 мг
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
3. Виробник	Generpharm S.A., Greece / Дженефарм С.А., Греція
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите перехресне опорне порівняльне дослідження біодоступності лікарських засобів Есциталопрам, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 20 мг (виробництва Generpharm S.A., Греція) та Ципралекс®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (виробництва Н. Lundbeck A/S, Данія) у здорових добровольців чоловічої та жіночої статей за одноразового перорального застосування натщесерце. Код дослідження: 1433.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	3 09 грудня 2011 р. до 24 грудня 2011 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада (місце проведення випробування, клінічна лабораторія, підрядник, який забезпечував аналіз фармакокінетичних показників, статистичну обробку даних та підготовку фінального звіту). Іспанія (аналітична лабораторія).

9. Кількість досліджуваних	Запланована: 20. Фактична: рандомізовано — 20, з них завершили участь у дослідженні — 17.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити та порівняти біодоступність тестового (Т) і референтного (R) лікарських засобів у здорових добровольців чоловічої та жіночої статей за умови прийому натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Опорне одноцентрове рандомізоване відкрите перехресне дослідження з двома періодами та двома послідовностями за одноразового застосування кожного з двох лікарських засобів натщесерце.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці жіночої та чоловічої статей, які не курять, віком від 18 років і старше, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м ² , здорові за результатами збору медичного анамнезу, оцінки основних показників життєдіяльності, фізикального обстеження, лабораторних досліджень та електрокардіографії (ЕКГ), здатні надати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні, брати участь протягом усього дослідження та дотримуватися усіх вимог протоколу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тестовий досліджуваний лікарський засіб (Т): Есциталопрам (Есцитодар), таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 20 мг. МНН: Есциталопрам. Спосіб застосування: таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 20 мг / перорально, натщесерце. Сила дії: одна таблетка, що диспергується, містить 20 мг есциталопраму.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння (R): Ципралекс [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг. МНН: Есциталопрам. Спосіб застосування: одну таблетку, вкриту плівковою оболонкою, приймали перорально, запиваючи 240 мл води кімнатної температури, натщесерце. Сила дії: одна таблетка, яка містить 20 мг есциталопраму.
15. Супутня терапія	Заборонялося застосування будь-якої супутньої терапії впродовж дослідження. Під час проведення цього дослідження випадків застосування

	здоровими добровольцями супутньої терапії не було.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Концентрацію есциталопраму вимірювали у зразках плазми крові, відібраних протягом 72-годинного інтервалу після прийому препарату в кожному періоді дослідження, за допомогою валідованого аналітичного методу відповідно до принципів Належної лабораторної практики (GLP).</p> <p>Висновок про біоеквівалентність робили, якщо розрахований 90% довірчий інтервал (ДІ) співвідношення геометричних середніх для AUC_{0-72} та C_{max} есциталопраму для тестового та референтного лікарських засобів знаходився в межах прийнятного діапазону 80,00%–125,00%.</p> <p>Скорочення: ДІ — довірчий інтервал; AUC_{0-72} — площа під кривою «концентрація/час» з моменту застосування лікарського засобу до 72-ї години; C_{max} — максимальна концентрація аналіту в плазмі крові.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Висновок щодо безпеки робили на основі оцінки життєво важливих показників (артеріальний тиск та частота серцевих скорочень), які вимірювалися до прийому та через 4 та 24 години після прийому досліджуваних лікарських засобів у кожному періоді дослідження, а також моніторингу побічних явищ.</p>
18. Статистичні методи	<p>Описову статистику було надано для всіх фармакокінетичних параметрів есциталопраму (мінімум, максимум, медіана, середнє значення, стандартне відхилення та коефіцієнт варіабельності) для досліджуваного та референтного лікарських засобів.</p> <p>Дисперсійний аналіз (ANOVA) було проведено для логарифмічно перетвореної AUC_{0-72} та C_{max}, та неперетворених AUC_{0-72}, C_{max} та T_{max}. T_{max} проаналізовано за допомогою додаткового непараметричного критерію Вілкоксона.</p> <p>90% ДІ для співвідношення «тестовий/референтний лікарський засоби» для геометричних середніх AUC_{0-72} та C_{max} розраховані на основі середніх значень найменших квадратів (LSMEANS) та функції ESTIMATE моделі ANOVA.</p> <p>Фармакокінетичний та статистичний аналіз виконано за допомогою програми SAS[®], версія 9.1.</p> <p>Скорочення: T_{max} — час досягнення C_{max}; інші скорочення — дивись п. 16.</p>

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Основні демографічні показники представлені в таблиці нижче.</p> <table border="1" data-bbox="798 257 1468 660"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Демографічний показник</th> <th colspan="2">Середнє значення \pm SD (стандартне відхилення)</th> </tr> <tr> <th>N=20 (добровольці, які отримували досліджуваний лікарський засіб)</th> <th>N=17 (добровольці, які завершили участь у дослідженні)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>44 \pm 12</td> <td>44 \pm 13</td> </tr> <tr> <td>Вага (кг)</td> <td>76,9 \pm 12</td> <td>77,2 \pm 12,4</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>170,2 \pm 8,5</td> <td>170,3 \pm 8,5</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м²)</td> <td>26,4 \pm 2,5</td> <td>26,5 \pm 2,7</td> </tr> </tbody> </table>	Демографічний показник	Середнє значення \pm SD (стандартне відхилення)		N=20 (добровольці, які отримували досліджуваний лікарський засіб)	N=17 (добровольці, які завершили участь у дослідженні)	Вік (роки)	44 \pm 12	44 \pm 13	Вага (кг)	76,9 \pm 12	77,2 \pm 12,4	Зріст (см)	170,2 \pm 8,5	170,3 \pm 8,5	ІМТ (кг/м ²)	26,4 \pm 2,5	26,5 \pm 2,7
Демографічний показник	Середнє значення \pm SD (стандартне відхилення)																	
	N=20 (добровольці, які отримували досліджуваний лікарський засіб)	N=17 (добровольці, які завершили участь у дослідженні)																
Вік (роки)	44 \pm 12	44 \pm 13																
Вага (кг)	76,9 \pm 12	77,2 \pm 12,4																
Зріст (см)	170,2 \pm 8,5	170,3 \pm 8,5																
ІМТ (кг/м ²)	26,4 \pm 2,5	26,5 \pm 2,7																
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Двадцять (20) добровольців були включені в дослідження. Сімнадцять (17) добровольців завершили участь у дослідженні повністю.</p> <p>Результати оцінки біоеквівалентності на основі первинних фармакокінетичних параметрів для есциталопраму наведено в наступній таблиці.</p> <p style="text-align: center;">Співвідношення середніх геометричних значень найменших квадратів та 90% ДІ для есциталопраму (N=17)</p> <table border="1" data-bbox="798 1064 1468 1198"> <thead> <tr> <th>ФК параметр</th> <th>Співвідношення T/R (%)</th> <th>90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>98,44</td> <td>94,08 – 103,01%</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₇₂</td> <td>98,17</td> <td>94,21 – 103,01%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Скорочення: ФК – фармакокінетичний; інші скорочення – див. п. 16.</p> <p>Тестовий лікарський засіб (Т): Есциталопрам (Есцитодар), таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 20 мг (Generpharm S.A., Греція).</p> <p>Референтний лікарський засіб (R): Ципралекс[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (H. Lundbeck A/S, Данія).</p>	ФК параметр	Співвідношення T/R (%)	90% ДІ	C _{max}	98,44	94,08 – 103,01%	AUC ₀₋₇₂	98,17	94,21 – 103,01%								
ФК параметр	Співвідношення T/R (%)	90% ДІ																
C _{max}	98,44	94,08 – 103,01%																
AUC ₀₋₇₂	98,17	94,21 – 103,01%																
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загалом після прийому тестового лікарського засобу у здорових добровольців спостерігалось 9 (дев'ять) побічних явищ (ПЯ) легкого ступеня тяжкості, з яких 4 (чотири) мали можливий зв'язок з прийомом лікарського засобу.</p> <p>Після застосування референтного лікарського засобу у здорових добровольців спостерігалось 15 (п'ятнадцять) побічних явищ (ПЯ) легкого ступеня тяжкості та 3 (три) середнього ступеня тяжкості, з яких 13 (тринадцять) мали можливий зв'язок з прийомом лікарського засобу.</p>																	

	<p>Всього 4 (чотири) ПЯ легкого ступеня тяжкості були відхиленнями клініко–лабораторних показників у здорових добровольців після завершення дослідження.</p> <p>Впродовж дослідження не було повідомлень про серйозні ПЯ.</p> <p>Обидва досліджувані лікарські засоби, тестовий і референтний, мали добру переносимість здоровими добровольцями.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Критерії, встановлені для оцінки біоеквівалентності тестового лікарського засобу референтному, задоволено: співвідношення середніх геометричних значень найменших квадратів для тестового та референтного лікарських засобів і 90% ДІ для AUC_{0-72} та C_{max} в межах стандартного діапазону прийнятності 80,00—125,00%.</p> <p>Таким чином, тестовий лікарський засіб (Есциталопрам (Есцитодар), таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 20 мг, виробництва Generpharm S.A., Греція) біоеквівалентний референтному лікарському засобу (Ципралекс®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг, виробництва H. Lundbeck A/S, Данія) за одноразового застосування натще.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
 Дорошенко А.М.
 (П.І.Б.)