

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):	ЦИТАПРА / СІТАПРА
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так ні ■ якщо ні, обґрунтувати - лікарський засіб зареєстровано як генеричний лікарський засіб, тип заяки не передбачає проведення порівняльних доклінічних досліджень
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: in vitro	-
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	-

короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) Токсична дія на репродуктивну систему та внутрішньоутробний розвиток:	-
Фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-
Дослідження, в яких потомство (нестатевозрілі тварини) отримували препарат та/або проходили додаткове оцінювання	-
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)

ПЕТРУШАНКО М.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)	ЦИТАПРА / CITAPRA, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг, по 20 мг
2. Заявник	Джи Ем Фармасьютикалс, Грузія / GM Pharmaceuticals Ltd., Georgia
3. Виробник	ЛАБОРАТОРИОС ЦИНФА, С.А., Іспанія LABORATORIOS CINFA, S.A., Spain
4. Проведені дослідження:	так ■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	Randomized, Single-dose, Two-period, Cross-over Bioequivalence Study Comparing Escitalopram 20 mg Tablets Test formulation to CipraleX® 20 mg Tablets (Lundbeck España, S.A., Spain) in Healthy Volunteers under Fasting Conditions EudraCT No.: 2007-002408-16 Sponsor Study No.: CFA-114 QUINTA Study No.: 162/07
6. Фаза клінічного випробування	N/A
7. Період проведення клінічного випробування	з 13.09.2007 по 25.10.2007
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	запланована: 26 фактична: 25
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні цілі – порівняння біодоступності 2-х оральних форм лікарських засобів з діючою речовиною есциталопраму оксалат (Escitalopram from Laboratorios Cinfa S.A., 20 mg tablets та CipraleX® Lundbeck España, 20 mg tablets) та оцінка біоеквівалентності цих продуктів. Вторинні цілі – оцінка безпеки препарату, що використовується в дослідженні після одноразового перорального застосування.

11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, сліпе, однодозове, двоперіодне, двостороннє перехресне дослідження за участю 26 здорових добровольців (25 завершили дослідження) натщесерце.										
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки, віком від 18 до 55 років, індекс маси тіла (ІМТ) 19-27 кг/м <sup>2</sup> , присутність випробуваного протягом усього періоду дослідження та надання його/її письмової інформованої згоди, фізичне обстеження без значних відхилень, життєві показники та ЕКГ без істотних відхилень, усі результати лабораторного скринінгу в межах норми або оцінюються як несуттєві, схвалення використання засобів контрацепції протягом усього періоду дослідження як у жінок, так і чоловіків, чеське громадянство.										
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Escitalopram CINFA, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг спосіб застосування: перорально										
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Cipralex®, таблетки по 20 мг спосіб застосування: перерорально.										
15. Супутня терапія	відсутня										
16. Критерії оцінки ефективності	Розрахунок фармакокінетичних параметрів. 90% довірчі інтервали співвідношення досліджуваного та референтного лікарського засобу для значень AUC <sub>0-t</sub> та C <sub>max</sub> для есциталопраму в умовах натщесерце мають бути в межах стандартного діапазону прийнятності від 80,00% до 125,00%.										
17. Критерії оцінки безпеки	Контроль прийому лікарських засобів та спостереження за побічними реакціями. Контроль тиску, пульсу.										
18. Статистичні методи	Аналіз фармакокінетичних параметрів з використання моделі ANOVA.										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові чоловіки та жінки, віком від 18 до 55 років, європеїдна раса, які не палять, індекс маси тіла (ІМТ) 19-27 кг/м <sup>2</sup> , та мають чеське громадянство.										
20. Результати ефективності	<p>Метод, використаний для розрахунку досліджуваних фармакокінетичних параметрів, був адекватним, як і параметри, які оцінювалися: AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>, C<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>/AUC<sub>0-∞</sub>, t<sub>max</sub>, константа елімінації (K<sub>e</sub>) та період напіввиведення (T<sub>1/2e</sub>). Згідно з протоколом дослідження, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub> та C<sub>max</sub> були параметрами, які використовувалися для визначення біодоступності.</p> <p>У результаті оцінки біоеквівалентності було отримано наступні результати:</p> <p><b>Резюме статистичного аналізу фармакокінетичних параметрів після застосування двох форм есциталопраму: Escitalopram CINFA та Cipralex®.</b></p> <table border="1" data-bbox="699 1854 1461 1973"> <tr> <td data-bbox="699 1854 970 1917">Фармакокінетичні параметри</td> <td data-bbox="976 1854 1193 1917">Співвідношення В/А (%)</td> <td colspan="2" data-bbox="1200 1854 1461 1917">90% довірчий інтервал</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td data-bbox="1200 1921 1337 1973">Нижня межа</td> <td data-bbox="1343 1921 1461 1973">Верхня межа</td> </tr> </table>			Фармакокінетичні параметри	Співвідношення В/А (%)	90% довірчий інтервал				Нижня межа	Верхня межа
Фармакокінетичні параметри	Співвідношення В/А (%)	90% довірчий інтервал									
		Нижня межа	Верхня межа								

	<table border="1"> <tr> <td>Ln AUC<sub>0-t</sub> (нг.г/мл)</td> <td>97,13</td> <td>93,50</td> <td>100,90</td> </tr> <tr> <td>Ln AUC<sub>0-∞</sub> (нг.г/мл)</td> <td>96,92</td> <td>93,06</td> <td>100,95</td> </tr> <tr> <td>Ln C<sub>max</sub> (нг/мл)</td> <td>99,41</td> <td>95,26</td> <td>103,75</td> </tr> </table>	Ln AUC <sub>0-t</sub> (нг.г/мл)	97,13	93,50	100,90	Ln AUC <sub>0-∞</sub> (нг.г/мл)	96,92	93,06	100,95	Ln C <sub>max</sub> (нг/мл)	99,41	95,26	103,75
Ln AUC <sub>0-t</sub> (нг.г/мл)	97,13	93,50	100,90										
Ln AUC <sub>0-∞</sub> (нг.г/мл)	96,92	93,06	100,95										
Ln C <sub>max</sub> (нг/мл)	99,41	95,26	103,75										
21. Результати безпеки	<p>Аналіз кінетичних параметрів, що представляють біодоступність за величиною (Ln AUC<sub>0-t</sub> Ln AUC<sub>0-∞</sub>) та швидкістю (Ln C<sub>max</sub>) для есциталопраму, не виявив статистично значущих відмінностей, пов'язаних із факторами лікування, послідовності або періоду часу в застосованих ANOVA. Довірчі інтервали (ДІ), розраховані для цих параметрів, були в межах теоретичних діапазонів стандартної біоеквівалентності (0,8-1,25), а результати, отримані за допомогою одностороннього тесту Шуірмана, узгоджувалися з розрахованими ДІ.</p> <p>Статистична потужність для згаданих параметрів була вище 99,99%.</p> <p>Співвідношення AUC<sub>0-t</sub>/AUC<sub>0-∞</sub> становило 95,7% для досліджуваного та 95,53% для референтного лікарського засобу, що вказує на адекватну методологію по відношенню до екстракції зразків і аналітичний метод, здатний ідентифікувати більше 80% AUC<sub>0-∞</sub> для обох препаратів.</p> <p>Медіана t<sub>max</sub> для досліджуваного препарату, Escitalopram CINFA, становила 4,53 години проти 5 годин для референтного препарату Cipralex® зі значеннями в діапазоні від 2 до 7,03 годин у першому випадку та від 2 до 24 годин у другому випадку.</p> <p>Трансформоване співвідношення C<sub>max</sub>/AUC<sub>0-∞</sub>, яке використовується для характеристики швидкості всмоктування (паралельно з t<sub>max</sub>), також не виявило суттєвих відмінностей між двома дослідженими препаратами.</p> <p>Середній період напіввиведення становив 30,31 години для досліджуваного препарату, Escitalopram CINFA, проти 31,64 години для референтного препарату, Cipralex® - статистично значущих відмінностей не спостерігалось.</p> <p>Таким чином, 90% довірчі інтервали співвідношення досліджуваного та референтного лікарського засобу для значень AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub> та C<sub>max</sub> есциталопраму залишалися в межах теоретичного діапазону біоеквівалентності (0,8-1,25). Зроблено висновок, що обидві форми есциталопраму 20 мг є біоеквівалентними. Результати, отримані для параметрів C<sub>max</sub>/AUC<sub>0-t</sub> і t<sub>max</sub>, підтверджують цей висновок.</p> <p>Одноразове введення перорально лікарських засобів Escitalopram CINFA таблетки та Cipralex® таблетки, по 20 мг характеризується як безпечне дослідження з відомою частотою виникнення несерйозних та несподіваних побічних реакцій.</p>												

	Під час дослідження не було зафіксовано жодних серйозних побічних явищ.
22. Висновок (заклучення)	Відповідно до поставлених цілей дослідження, а саме довести чи спростувати біоеквівалентність 2-х лікарських засобів для перорального застосування з діючою речовиною есциталопраму оксалату та порівняти їх профіль безпеки після однократного введення, можна стверджувати, що лікарський засіб Escitalopram CINFA таблетки по 20 мг є біоеквівалентним до лікарського засобу Cipralex <sup>®</sup> , таблетки по 20 мг та при введенні заявленої дози введення (20 мг) було продемонстровано відсутність серйозних та несподіваних побічних реакцій.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)

ПЕТРУШАНКО М.М  
(П. І. Б.)