

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):	ЦИНАРА
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати Згідно 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, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426, (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 04 січня 2013 року № 3), розділ III, пункт 1, підпункт 1.3. 2), для генеричних лікарських засобів надання результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань не вимагається.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Клінічні дослідження не проводилися
2) вторинна фармакодинаміка	Клінічні дослідження не проводилися
3) фармакологія безпеки	Клінічні дослідження не проводилися
4) фармакодинамічні взаємодії	Клінічні дослідження не проводилися
3. Фармакокінетика:	

1) аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	Клінічні дослідження не проводилися
2) всмоктування	Клінічні дослідження не проводилися
3) розподіл	Клінічні дослідження не проводилися
4) метаболізм	Клінічні дослідження не проводилися
5) виведення	Клінічні дослідження не проводилися
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Клінічні дослідження не проводилися
7) інші фармакокінетичні дослідження	Клінічні дослідження не проводилися
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Клінічні дослідження не проводилися
2) токсичність у разі повторних введень	Клінічні дослідження не проводилися
3) генотоксичність: in vitro	Клінічні дослідження не проводилися
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Клінічні дослідження не проводилися
4) канцерогенність:	Клінічні дослідження не проводилися
довгострокові дослідження	Клінічні дослідження не проводилися
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Клінічні дослідження не проводилися
додаткові дослідження	Клінічні дослідження не проводилися
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Клінічні дослідження не проводилися
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Клінічні дослідження не проводилися
ембріотоксичність	Клінічні дослідження не проводилися

пренатальна і постнатальна токсичність	Клінічні дослідження не проводилися
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Клінічні дослідження не проводилися
6) місцева переносимість	Клінічні дослідження не проводилися
7) додаткові дослідження токсичності:	Клінічні дослідження не проводилися
антигенність (утворення антитіл)	Клінічні дослідження не проводилися
імунотоксичність	Клінічні дослідження не проводилися
дослідження механізмів дії	Клінічні дослідження не проводилися
лікарська залежність	Клінічні дослідження не проводилися
токсичність метаболітів	Клінічні дослідження не проводилися
токсичність домішок	Клінічні дослідження не проводилися
інше	Клінічні дослідження не проводилися
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Клінічні дослідження не проводилися

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)



(підпис)

Директор ТОВ «ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ «ФАРМБЕРГ»

Аладишева Л.В.  
(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)	ЦИНАРА
2. Заявник	ТОВ "ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ "ФАРМБЕРГ", Україна 61024, м. Харків, Київський район, вулиця Гуданова, будинок 18, Україна
3. Виробник	Контроль якості (фізико-хімічний), випуск серії ГАЛЕНІКУМ ХЕЛІС, С.Л.У. Сант Габріель, 50, Есплугуес де Ллобрегат, 08950 Барселона, Іспанія  Виробництво, первинне та вторинне пакування, контроль якості, випуск серії САГ МАНУФЕКЧУРІНГ, С.Л. Карретера Насіонал 1 Км 36, Сан Агустін Дел Гуадалікс, 28750, Іспанія
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	Рандомізоване перехресне порівняльне клінічне дослідження біодоступності двох складів таблеток, що містять 1 мг цинітаприду після разової пероральної дози серед здорових добровольців.  Код дослідження: GAL-CIN-15 Номер EudraCT: 2018-002444-90

6. Фаза клінічного випробування	I фаза клінічного дослідження
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 26.11.2018 Дата завершення дослідження: 21.12.2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія
9. Кількість досліджуваних	36
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Первинна мета</u> дослідження полягала в оцінці біодоступності досліджуваного складу цинітаприду у порівнянні з комерційним складом, що було взято у якості референтного лікарського засобу та продемонструвати біоеквівалентність відповідно до чинних керівництв. <u>Вторинна ціль</u> дослідження полягала в оцінці переносимості обох складів.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите перехресне дослідження з двома методами лікування, двома періодами, двома послідовностями з одноразовим пероральним застосуванням дози досліджуваного лікарського засобу (ЛЗ) і з періодом вимивання 7 днів.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці, які відповідають критеріям відбору: 1. Учасники чоловічої й жіночої статі, які, дізнавшись про дизайн, цілі дослідження, потенційні ризики та той факт, що вони в будь-який момент можуть відмовитися від участі, дали письмову згоду на участь у дослідженні та дотримання вимог протоколу. 2. Вік — від 18 до 55 років. 3. Добровольці жіночої статі мають відповідати щонайменше одному з цих критеріїв: а) Учасниця має здатність до дітонародження й погоджується використовувати один із прийнятих методів контрацепції щонайменше за 28 днів до першого застосування досліджуваного ЛЗ, під час дослідження та протягом щонайменше 30 днів після застосування останньої дози досліджуваного ЛЗ. Прийнятний метод контрацепції включає один із таких: - Утримання від гетеросексуальних статевих стосунків - Системні контрацептиви (протизаплідні таблетки, ін'єкційні/імплантовані гормональні протизаплідні засоби, трансдермальний пластир) - Внутрішньоматкова спіраль (з гормонами чи без них) - Презерватив зі сперміцидною змазкою, нанесеною внутрішньовагінально або б) Учасниця не має здатності до дітонародження, яка визначається як жінка, яка пройшла хірургічну стерилізацію (тобто перенесла повну гістеректомію, двосторонню оваріектомію або перев'язування маткових труб) або перебуває в періоді менопаузи (щонайменше 1 рік без менструації) 4. Учасники без органічних або психічних захворювань.

	<p>5. Медична документація та результати фізикального обстеження без відхилень.</p> <p>6. Відсутність клінічно значущих відхилень від норми показників загального аналізу крові, біохімічного та серологічного аналізів крові (поверхневий антиген вірусу гепатиту В, антитіла до вірусу гепатиту С, антитіла до ВІЛ) і аналізах сечі.</p> <p>Основні фізіологічні показники й показники електрокардіограма без відхилень від норми.</p>
13. Досліджуван-ний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>ЦИНАРА, таблетки,</p> <p>Разова пероральна доза,</p> <p>Одна таблетка містить 1 мг цинітаприду (у вигляді цинітаприду гідротартрату).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Цидин®, таблетки (виробництва АЛМІРАЛІ С.А., Іспанія),</p> <p>Разова пероральна доза,</p> <p>Одна таблетка містить 1 мг цинітаприду.</p>
15. Супутня терапія	<p>Під час дослідження учасникам заборонено застосовувати будь-які супутні ЛЗ, за винятком ЛЗ для симптоматичного лікування, які не взаємодіють із цинітапридом, наприклад парацетамолом (якщо учасник відчуває біль). Жінкам дозволено застосовувати пероральні контрацептиви. У разі необхідності супутнього лікування це слід задокументувати в індивідуальній реєстраційній формі (ІРФ).</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Стандартні 90 %-і довірчі інтервали фармакокінетичних параметрів (значень AUC<sub>0-t</sub> і C<sub>max</sub>) з отриманим логарифмічним перетворенням мають відповідати діапазону 80,00–125,00.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Відкритий опитувальник для фіксування побічних реакцій, електрокардіограма у 12 відведеннях, основні фізіологічні показники (сistolічний і діастолічний артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і температура тіла) та аналізи крові й сечі.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичні дані лікарських засобів цинітаприду аналізували за допомогою пакету програм для обробки статистичних даних, інтегрованого у фармакокінетичну програму WinNonLin Professional Edition, версія 8 (Pharsight Corporation, США), використовуючи дисперсійний аналіз (ANOVA) логарифмічно перетворених кінетичних параметрів AUC і C<sub>max</sub> і застосування 90 %-их довірчих інтервалів. Цей дисперсійний аналіз враховує 4 чинники: послідовність, учасника (послідовність), період і лікарську форму.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Відомості щодо статі, дати народження, расової приналежності, віку, маси тіла (кг), зросту (см), ІМТ (індекс маси тіла) наведено в розділі 10.1.2. Демографічні та інші вихідні характеристики наведено в таблиці 6 звіту про клінічне дослідження (5312).</p>

20. Результати ефективності	Співвідношення AUC: 100,42 90 %-й ДІ значення AUC: 94,45–106,77 Співвідношення Cmax: 106,04 90 %-й ДІ значення Cmax: 93,47–120,31
21. Результати безпеки	Не було виявлено жодних серйозних побічних реакцій або значних змін у результатах аналізів, пов'язаних з будь-якою з двох досліджуваних складів. Обидва лікарські засоби продемонстрували схожий профіль безпеки й переносимості.
22. Висновок (заключення)	<p>1. Фармакокінетичні параметри складів цинітаприду, отримані в цьому дослідженні, подібні до показників, що вже опубліковано у літературі.</p> <p>2. Було продемонстровано, що ЛЗ Цинара виробництва компанії ГАЛЕНІКУМ ХЕЛС С.Л.У. є біоеквівалентним разовому пероральному застосуванню натще дози ЛЗ Цидин®, таблетки 1 мг.</p> <p>3. Загальна частота побічних реакцій, а також профіль безпеки складів цинітаприду були порівнянними.</p>

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)



(підпис)

Директор ТОВ "ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ "ФАРМБЕРГ" Аладишева Л.В.  
(П. І. Б.)