

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 № 2**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЦИМДУЛОКС <sup>®</sup> , таблетки гастрорезистентні, по 30 мг та 60 мг, по 7 таблеток у блістері, по 4 блістери в картонній пачці
2. Заявник	ТОВ «ЗДРАВО», Україна
3. Виробник	Адамед Фарма С.А., Польща
4. Проведені дослідження:	√ так      ні      якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб, однокомпонентний
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	РАНДОМІЗОВАНЕ, ВІДКРИТЕ, ОДНОДОЗОВЕ, ДВУХПЕРІОДНЕ, ПЕРЕХРЕСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ, ПОРІВНЮЮЧЕ ДУЛОКСЕТИН 60 МГ, ГАСТРОРЕЗИСТЕНТНІ ТАБЛЕТКИ (АДАМЕД СП З.О.О.) З ЦИМБАЛТА 60 МГ, ГАСТРОРЕЗИСТЕНТНІ КАПСУЛИ (ЕЛІ ЛІЛЛІ НЕДЕРЛЕНД Б.В.) У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ ПІСЛЯ ПРИЙОМУ ЇЖИ EudraCT No.: 2013-003993-28 Sponsor's Protocol Code No.: DUL-BIO-03-13 QUINTA Study No.: 409/13
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	серпень-вересень 2014 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	запланована: 44 фактична: 41

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основною метою дослідження було оцінити фармакокінетичні властивості та порівняти біодоступність досліджуваного продукту (Т) порівняно з еталонним продуктом (R) у здорових добровольців після прийому їжі.</p> <p>Вторинними цілями дослідження було оцінити безпеку та переносимість обох досліджуваних продуктів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження було відкритим, сліпим для лабораторії, рандомізованим, однодозовим, двухперіодним, перехресним, порівняльним дослідженням біодоступності, що порівнює гастрорезистентні таблетки Дулоксетину 60 мг із гастрорезистентними капсулами Цимбалти 60 мг у здорових після прийому їжі..</p> <p>Дослідження проводилося з використанням перехресного дизайну, який є найбільш застосовним та прийнятним дизайном для досліджень біоеквівалентності. Через відомий фармакокінетичний профіль дулоксетину було визначено, що 7-денний період вимивання між прийомами препарату буде достатнім. Період 72 години, протягом якого збиралися зразки крові, вважається досить тривалим для адекватної характеристики профілю концентрації-часу.</p> <p>Суб'єкти були ранжировані відповідно до порядку, в якому вони були набрані в дослідження.</p> <p>Ранжовані суб'єкти були випадково розподілені за послідовностями лікування TR і RT. Графік рандомізації та дозування був доступний статистику, головному досліднику, клінічним дослідникам та іншому відповідальному персоналу у клінічному відділі. Аналітики не мали доступу до графіка рандомізації.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії для включення:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Здорові чоловіки та жінки віком 18-55 років включно (на день скринінгу), європеїдна раса.</li> <li>2) Некурець або колишній курець (який кинув палити щонайменше за 6 місяців до першої дози).</li> <li>3) Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м<sup>2</sup> включно (на день скринінгу).</li> <li>4) Суб'єкт доступний для всього дослідження та надав свою письмову інформовану згоду.</li> <li>5) Фізичне обстеження без істотних відхилень у день скринінгу.</li> <li>6) Життєві показники та ЕКГ без істотних відхилень на день скринінгу.</li> <li>7) Усі результати лабораторного скринінгу в межах норми або оцінюються як незначущі присутнім клінічним дослідником*.</li> <li>8) Згода на використання засобів контрацепції протягом усього дослідження як жінками, так і чоловіками**.</li> <li>9) Чеське громадянство.</li> </ol>

	<p>* Відхилення можуть розглядатися як "незначні" на підставі індивідуального судження клінічного дослідника.</p> <p>** Рекомендовані методи контрацепції:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- бар'єрний метод зі сперміцидом (презерватив, діафрагма) або</li> <li>- внутрішньоматкова спіраль (негормональна) принаймні за 4 тижні до першої дози та використовуйте один з перерахованих вище методів контрацепції або</li> <li>- утримання від будь-яких статевих стосунків або</li> <li>- гормональна внутрішньоматкова спіраль або оральні гормональні контрацептиви або замітники, якщо вони приймалися без значних змін дози протягом 3 місяців до першого прийому та без змін під час дослідження.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Дулоксетин, таблетки гастрорезистентні, 60 мг, 1 таблетка прийнята після прийому їжі
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Цимбалта, капсули гастрорезистентні, 60 мг, 1 капсула прийнята після прийому їжі
15. Супутня терапія	Згідно з протоколом дослідження, будь-які ліки, що відпускаються за рецептом, були не рекомендовані протягом 28 днів перед першим дозуванням. Безрецептурні ліки, вітаміни або рослинні ліки були не рекомендовані за 14 днів до першої дози та під час дослідження (до закінчення 72 годин після введення дози). Ці обмеження також застосовувалися для кожного періоду дослідження. Гормональні контрацептиви або заміна дозволена, якщо приймати без значних змін дози протягом принаймні трьох місяців до першого прийому.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинні фармакокінетичні параметри ( $AUC_{(0-t)}$ , $C_{max}$ ).
17. Критерії оцінки безпеки	Для оцінки безпеки було повідомлено про побічні явища та клінічно значущі відхилення від лабораторних тестів, фізичного обстеження та життєво важливих ознак.
18. Статистичні методи	Було проведено дисперсійний аналіз наступних фармакокінетичних параметрів: Для дулоксетину: ln-transformed $AUC_{(0-t)}$ , $AUC_{(0-\infty)}$ , $C_{max}$ Статистичні аналізи проводили за допомогою процедури SAS <sup>®</sup> GLM. Крім того, були виконані непараметричний тест Вілкоксона та медіанний тест $t_{max}$ . Біоеквівалентність досліджуваного продукту та препарату порівняння оцінювали на основі 90% довірчих інтервалів для ln-трансформованих $AUC_{(0-t)}$ і $C_{max}$ як основних параметрів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові чоловіки та жінки віком 18-55 років включно (на день скринінгу), європеїдна раса.

20. Результати ефективності	Значення первинних фармакокінетичних параметрів увійшли в межі 90% довірчого інтервалу 80,00-125,00%.
21. Результати безпеки	П'ятнадцять (15) суб'єктів зазнали загалом двадцяти семи (27) легких побічних дій (ПД), три (3) помірні побічні події та одна (1) важка побічна подія. Всього було дев'ятнадцять (19) легких побічних дій, дві (2) помірні побічні дії (головний біль і болі в животі (судоми)) і одна (1) важка побічна дія (слабкість), яка вважається пов'язаною з пероральним прийомом дулоксетину, 60 мг, таблетки гастрорезистентні. Вісім (8) легких побічних дій і одна (1) помірна побічна дія (головний біль) вважалися пов'язаними з пероральним прийомом Цимбалти, 60 мг, капсул гастрорезистентних. Не було серйозних побічних дій (СПД).
22. Висновок (заключення)	Згідно з протоколом дослідження, параметри $AUC_{(0-t)}$ та $C_{max}$ для дулоксетину використовувалися для оцінки біоеквівалентності. Результати підтверджують, що 90% довірчі інтервали для співвідношень тест-референс геометричних найменших квадратів середніх значень для $AUC_{(0-t)}$ і $C_{max}$ знаходилися в межах діапазону прийнятності біоеквівалентності від 80 до 125,00%. Біоеквівалентність між тестованим продуктом (Дулоксетин, 60 мг, таблетки гастрорезистентні, Адамед Сп з.о.о.) та референтним продуктом (Цимбалта, 60 мг, капсули гастрорезистентні, Елі Ліллі Недерленд Б.В.) була підтверджена в цьому дослідженні.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Довгань О.Б., менеджер з реєстрації лікарських засобів

ТОВ «Регфарм»

(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**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЦИМДУЛОКС <sup>®</sup> , таблетки гастрорезистентні, по 30 мг та 60 мг, по 7 таблеток у блістері, по 4 блістери в картонній пачці
2. Заявник	ТОВ «ЗДРАВО», Україна
3. Виробник	Адамед Фарма С.А., Польща
4. Проведені дослідження:	√ так      ні      якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб, однокомпонентний
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	РАНДОМІЗОВАНЕ, ВІДКРИТЕ, ОДНОДОЗОВЕ, ДВУХПЕРІОДНЕ, ПЕРЕХРЕСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ДУЛОКСЕТИН 60 МГ, ГАСТРОРЕЗИСТЕНТНІ ТАБЛЕТКИ (АДАМЕД СП З.О.О.) З ЦИМБАЛТА 60 МГ, ГАСТРОРЕЗИСТЕНТНІ КАПСУЛИ (ЕЛІ ЛІЛЛІ НЕДЕРЛЕНД Б.В.) У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ НАТЩЕ  EudraCT No.: 2013-004018-16 Sponsor's Protocol Code No.: DUL-BIO-02-13 QUINTA Study No.: 408/13
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	січень-лютий 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	запланована: 60 фактична: 59

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основною метою дослідження було оцінити фармакокінетичні властивості та порівняти біодоступність досліджуваного продукту (Т) порівняно з еталонним продуктом (R) у здорових добровольців натще.</p> <p>Вторинними цілями дослідження було оцінити безпеку та переносимість обох досліджуваних продуктів.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження було відкритим, сліпим для лабораторії, рандомізованим, однодозовим, двухперіодним, перехресним, порівняльним дослідженням біодоступності, що порівнює гастрорезистентні таблетки Дулоксетину 60 мг із гастрорезистентними капсулами Цимбалти 60 мг у здорових добровольців натще.</p> <p>Дослідження проводилося з використанням перехресного дизайну, який є найбільш застосовним та прийнятим дизайном для досліджень біоеквівалентності. Через відомий фармакокінетичний профіль дулоксетину було визначено, що 7-денний період вимивання між прийомами препарату буде достатнім. Період 72 години, протягом якого збиралися зразки крові, вважається досить тривалим для адекватної характеристики профілю концентрації-часу.</p> <p>Суб'єкти були ранжировані відповідно до порядку, в якому вони були набрані в дослідження.</p> <p>Ранжовані суб'єкти були випадково розподілені за послідовностями лікування TR і RT. Графік рандомізації та дозування був доступний статистику, головному досліднику, клінічним дослідникам та іншому відповідальному персоналу у клінічному відділі. Аналітики не мали доступу до графіка рандомізації.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Основні критерії для включення:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Здорові чоловіки та жінки віком 18-55 років включно (на день скринінгу), європеїдна раса.</li> <li>2) Некурець або колишній курець (який кинув палити щонайменше за 6 місяців до першої дози).</li> <li>3) Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м<sup>2</sup> включно (на день скринінгу).</li> <li>4) Суб'єкт доступний для всього дослідження та надав свою письмову інформовану згоду.</li> <li>5) Фізичне обстеження без істотних відхилень у день скринінгу.</li> <li>6) Життєві показники та ЕКГ без істотних відхилень на день скринінгу.</li> <li>7) Усі результати лабораторного скринінгу в межах норми або оцінюються як незначні присутнім клінічним дослідником*.</li> <li>8) Згода на використання засобів контрацепції протягом усього дослідження як жінками, так і чоловіками учасниками**.</li> </ol>

	<p>9) Чеське громадянство.</p> <p>* Відхилення можуть розглядатися як "незначні" на підставі індивідуального судження клінічного дослідника.</p> <p>** Рекомендовані методи контрацепції:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- бар'єрний метод зі сперміцидом (презерватив, діафрагма) або</li> <li>- внутрішньоматкова спіраль (негормональна) принаймні за 4 тижні до першої дози та використовуйте один з перерахованих вище методів контрацепції або</li> <li>- утримання від будь-яких статевих стосунків або</li> <li>- гормональна внутрішньоматкова спіраль або оральні гормональні контрацептиви або замінники, якщо вони приймалися без значних змін дози протягом 3 місяців до першого прийому та без змін під час дослідження.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Дулоксетин, таблетки гастрорезистентні, 60 мг, 1 таблетка прийнята натще
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Цимбалта, капсули гастрорезистентні, 60 мг, 1 капсула прийнята натще
15. Супутня терапія	Згідно з протоколом дослідження, будь-які ліки, що відпускаються за рецептом, були не рекомендовані протягом 28 днів перед першим дозуванням. Безрецептурні ліки, вітаміни або рослинні ліки були не рекомендовані за 14 днів до першої дози та під час дослідження (до закінчення 72 годин після введення дози). Ці обмеження також застосовувалися для кожного періоду дослідження, за винятком суб'єкта №43, який приймав парацетамол 500 мг 1 табл. перорально через легку лихоманку та легкий головний біль 26 січня 2015 р. Гормональні контрацептиви або заміна дозволена, якщо приймати без значних змін дози протягом принаймні трьох місяців до першого прийому.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинні фармакокінетичні параметри ( $AUC_{(0-t)}$ , $C_{max}$ ).
17. Критерії оцінки безпеки	Для оцінки безпеки було повідомлено про побічні явища та клінічно значущі відхилення від лабораторних тестів, фізичного обстеження та життєво важливих ознак.
18. Статистичні методи	<p>Було проведено дисперсійний аналіз наступних фармакокінетичних параметрів:</p> <p>Для дулоксетину: ln-transformed <math>AUC_{(0-t)}</math>, <math>AUC_{(0-\infty)}</math>, <math>C_{max}</math></p> <p>Статистичні аналізи проводили за допомогою процедури SAS<sup>®</sup> GLM. Крім того, були виконані непараметричний тест Вілкоксона та медіанний тест <math>t_{max}</math>.</p> <p>Біоеквівалентність досліджуваного продукту та препарату порівняння оцінювали на основі 90% довірчих інтервалів для ln-трансформованих <math>AUC_{(0-t)}</math> і <math>C_{max}</math> як основних параметрів.</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові чоловіки та жінки віком 18-55 років включно (на день скринінгу), європеїдна раса.
20. Результати ефективності	Значення первинних фармакокінетичних параметрів увійшли в межі 90% довірчого інтервалу 80,00-125,00%.
21. Результати безпеки	Дев'ятнадцять (19) суб'єктів зазнали загалом тридцяти восьми (38) легких і однієї (1) помірної побічної дії (ПД). Загалом було вісімнадцять (18) легких побічних дій, які вважалися можливо пов'язаними з пероральним прийомом гастрорезистентних таблеток дулоксетину 60 мг. Вісімнадцять (18) легких побічних дій вважалися можливо пов'язаними з пероральним застосуванням Цимбалта 60 мг, капсул гастрорезистентних. Дві (2) легкі та одна (1) помірна побічні дії вважалися не пов'язаними з дослідженням продуктів. Серйозних побічних дій (СПД) не було.
22. Висновок (заключення)	Згідно з протоколом дослідження, параметри $AUC_{(0-t)}$ та $C_{max}$ для дулоксетину використовувалися для оцінки біоеквівалентності. Результати підтверджують, що 90% довірчі інтервали для співвідношень тест-референс геометричних найменших квадратів середніх значень для $AUC_{(0-t)}$ і $C_{max}$ знаходилися в межах діапазону прийнятності біоеквівалентності від 80 до 125,00%. Біоеквівалентність між тестованим продуктом (Дулоксетин, 60 мг, таблетки гастрорезистентні, Адамед Сп з.о.о.) та референтним продуктом (Цимбалта, 60 мг, капсули гастрорезистентні, Елі Ліллі Недерленд Б.В.) була підтверджена в цьому дослідженні.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
(підпис)

Довгань О.Б., менеджер з реєстрації лікарських засобів

ТОВ «Регфарм»

(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 № 3**

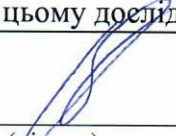
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЦИМДУЛОКС <sup>®</sup> , таблетки гастрорезистентні, по 30 мг та 60 мг, по 7 таблеток у блистері, по 4 блистери в картонній пачці
2. Заявник	ТОВ «ЗДРАВО», Україна
3. Виробник	Адамед Фарма С.А., Польща
4. Проведені дослідження:	√ так      ні      якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб, однокомпонентний
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	РАНДОМІЗОВАНЕ, ВІДКРИТЕ, ОДНОДОЗОВЕ, ДВУХПЕРІОДНЕ, ПЕРЕХРЕСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ, ПОРІВНЮЮЧЕ ДУЛОКСЕТИН 30 МГ, ГАСТРОРЕЗИСТЕНТНІ ТАБЛЕТКИ (АДАМЕД СП З.О.О.) З ЦИМБАЛТА 30 МГ, ГАСТРОРЕЗИСТЕНТНІ КАПСУЛИ (ЕЛІ ЛІЛЛІ НЕДЕРЛЕНД Б.В.) У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ НАТЩЕ  EudraCT No.: 2015-000705-40 Sponsor's Protocol Code No.: DUL-BIO-04-15 QUINTA Study No.: 509/15
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	травень-липень 2015 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	запланована: 60 фактична: 58

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основною метою дослідження було оцінити фармакокінетичні властивості та порівняти біодоступність досліджуваного продукту (Т) порівняно з еталонним продуктом (R) у здорових добровольців натще.</p> <p>Вторинними цілями дослідження було оцінити безпеку та переносимість обох досліджуваних продуктів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження було відкритим, сліпим для лабораторії, рандомізованим, однодозовим, двухперіодним, перехресним, порівняльним дослідженням біодоступності, що порівнює гастрорезистентні таблетки Дулоксетину, 30 мг із гастрорезистентними капсулами Цимбалти, 30 мг у здорових добровольців натще.</p> <p>Дослідження проводилося з використанням перехресного дизайну, який є найбільш застосовним та прийнятним дизайном для досліджень біоеквівалентності. Через відомий фармакокінетичний профіль дулоксетину було визначено, що 7-денний період вимивання між прийомами препарату буде достатнім. Період 72 години, протягом якого збиралися зразки крові, вважається досить тривалим для адекватної характеристики профілю концентрації-часу.</p> <p>Суб'єкти були ранжировані відповідно до порядку, в якому вони були набрані в дослідження.</p> <p>Ранжовані суб'єкти були випадково розподілені за послідовностями лікування TR і RT. Графік рандомізації та дозування був доступний статистику, головному досліднику, клінічним дослідникам та іншому відповідальному персоналу у клінічному відділі. Аналітики не мали доступу до графіка рандомізації.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії для включення:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Здорові чоловіки та жінки віком 18-55 років включно (на день скринінгу), європеїдна раса.</li> <li>2) Некурець або колишній курець (який кинув палити щонайменше за 6 місяців до першої дози).</li> <li>3) Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м<sup>2</sup> включно (на день скринінгу).</li> <li>4) Суб'єкт доступний для всього дослідження та надав свою письмову інформовану згоду.</li> <li>5) Фізичне обстеження без істотних відхилень у день скринінгу.</li> <li>6) Життєві показники та ЕКГ без істотних відхилень на день скринінгу.</li> <li>7) Усі результати лабораторного скринінгу в межах норми або оцінюються як незначущі присутнім клінічним дослідником*.</li> <li>8) Згода на використання засобів контрацепції протягом усього дослідження як жінками, так і чоловіками**.</li> <li>9) Чеське громадянство.</li> </ol> <p>* Відхилення можуть розглядатися як "незначні" на підставі індивідуального судження клінічного дослідника.</p> <p>** Рекомендовані методи контрацепції: - бар'єрний метод зі сперміцидом (презерватив, діафрагма) або</p>

	<p>- внутрішньоматкова спіраль (негормональна) принаймні за 4 тижні до першої дози та використовуйте один з перерахованих вище методів контрацепції або</p> <p>- утримання від будь-яких статевих стосунків або</p> <p>- гормональна внутрішньоматкова спіраль або оральні гормональні контрацептиви або замінники, якщо вони приймалися без значних змін дози протягом 3 місяців до першого прийому та без змін під час дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Дулоксетин, таблетки гастрорезистентні, 30 мг, 1 таблетка прийнята натще
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Цимбалта, капсули гастрорезистентні, 30 мг, 1 капсула прийнята натще
15. Супутня терапія	Згідно з протоколом дослідження, будь-які ліки, що відпускаються за рецептом, були не рекомендовані протягом 28 днів перед першим дозуванням. Безрецептурні ліки, вітаміни або рослинні ліки були не рекомендовані за 14 днів до першої дози та під час дослідження (до закінчення 72 годин після введення дози). Гормональні контрацептиви або заміна дозволена, якщо приймати без значних змін дози протягом принаймні трьох місяців до першого прийому.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинні фармакокінетичні параметри ( $AUC_{(0-t)}$ , $C_{max}$ ).
17. Критерії оцінки безпеки	Для оцінки безпеки було повідомлено про побічні явища та клінічно значущі відхилення від лабораторних тестів, фізичного обстеження та життєво важливих ознак.
18. Статистичні методи	Було проведено дисперсійний аналіз наступних фармакокінетичних параметрів: Для дулоксетину: ln-transformed $AUC_{(0-t)}$ , $AUC_{(0-\infty)}$ , $C_{max}$ Статистичні аналізи проводили за допомогою процедури SAS <sup>®</sup> GLM. Крім того, були виконані непараметричний тест Вілкоксона та медіанний тест $t_{max}$ . Біоеквівалентність досліджуваного продукту та препарату порівняння оцінювали на основі 90% довірчих інтервалів для ln-трансформованих $AUC_{(0-t)}$ і $C_{max}$ як основних параметрів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові чоловіки та жінки віком 18-55 років включно (на день скринінгу), європеїдна раса.
20. Результати ефективності	Значення первинних фармакокінетичних параметрів увійшли в межі 90% довірчого інтервалу 80,00-125,00%.
21. Результати безпеки	Одинадцять (11) суб'єктів зазнали загалом двадцяти (20) помірних побічних дій (ПД). Загалом було вісім (8) легких побічних дій, які вважалися пов'язаними з перо-

	<p>ральним прийомом дулоксетину, 30 мг, гастрорезистентні таблетки. Одинадцять (11) легких побічних дій вважались пов'язаними з пероральним прийомом Цимбалти, 30 мг, капсул гастрорезистентних. Була одна (1) легка побічна дія, яка вважається не пов'язаною із пероральним застосуванням Цимбалти, 30 мг, капсул гастрорезистентних. Не було серйозних побічних дій (СПД).</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Згідно з протоколом дослідження, параметри <math>AUC_{(0-t)}</math> та <math>C_{max}</math> для дулоксетину використовувалися для оцінки біоеквівалентності. Результати підтверджують, що 90% довірчі інтервали для співвідношень тест-референс геометричних найменших квадратів середніх значень для <math>AUC_{(0-t)}</math> і <math>C_{max}</math> знаходилися в межах діапазону прийнятності біоеквівалентності від 80 до 125,00%.</p> <p>Біоеквівалентність між тестованим продуктом (Дулоксетин, 30 мг, таблетки гастрорезистентні, Адамед Сп з.о.о.) та референтним продуктом (Цимбалта, 30 мг, капсули гастрорезистентні, Елі Ліллі Недерленд Б.В.) була підтверджена в цьому дослідженні.</p>

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
(підпис)

Довгань О.Б., менеджер з реєстрації лікарських засобів

ТОВ «Регфарм»

(П. І. Б.)

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)

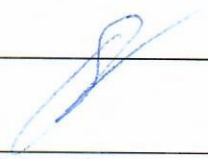
### ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ЦИМДУЛОКС <sup>®</sup> , таблетки гастрорезистентні, по 30 мг та 60 мг, по 7 таблеток у блістері, по 4 блістери в картонній паці
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб, однокомпонентний
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати  Згідно з вимогами розділу III Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого Наказом МОЗ України №460 від 23.07.2015 та відповідно до типу лікарського засобу (гібридний лікарський засіб) власні доклінічні дослідження не проводились, до матеріалів досьє включено матеріали щодо підтвердження еквівалентності лікарського засобу, що реєструється, референтному лікарському засобу, а також докладну наукову бібліографію, що містить всі аспекти оцінки безпеки, посилання на огляд відповідної літератури та копії опублікованої наукової літератури.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Літературні дані
2) вторинна фармакодинаміка	Літературні дані
3) фармакологія безпеки	Літературні дані
4) фармакодинамічні взаємодії	Літературні дані
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	—
2) всмоктування	Літературні дані

3) розподіл	Літературні дані
4) метаболізм	Літературні дані
5) виведення	Літературні дані
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Літературні дані
7) інші фармакокінетичні дослідження	Літературні дані
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Літературні дані
2) токсичність у разі повторних введень	Літературні дані
3) генотоксичність:	Літературні дані
in vitro	
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Літературні дані
4) канцерогенність:	Літературні дані
довгострокові дослідження	Літературні дані
короткострокові дослідження	Літературні дані
додаткові дослідження	Літературні дані
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Літературні дані
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Літературні дані
ембріотоксичність	Літературні дані
пренатальна і постнатальна токсичність	Літературні дані
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Літературні дані
6) місцева переносимість	Літературні дані
7) додаткові дослідження токсичності:	Літературні дані
антигенність (утворення антитіл)	Літературні дані
імунотоксичність	Літературні дані
дослідження механізмів дії	Літературні дані
лікарська залежність	Літературні дані
токсичність метаболітів	Літературні дані

токсичність домішок	Літературні дані
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	—

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)

Назаренко О.В., директор

ТОВ «Регфарм»

(П. І. Б.)