

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):	ВІНДИКТА
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати Не застосовно, оскільки заява на державну реєстрацію подана за типом «генеричний лікарський засіб», для якого не вимагається проведення доклінічних досліджень
2. Фармакологія:	Не застосовно
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовно
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовно
3) фармакологія безпеки	Не застосовно
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовно
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовно
2) всмоктування	Не застосовно
3) розподіл	Не застосовно
4) метаболізм	Не застосовно
5) виведення	Не застосовно

6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<i>Не застосовно</i>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<i>Не застосовно</i>
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<i>Не застосовно</i>
2) токсичність у разі повторних введень	<i>Не застосовно</i>
3) генотоксичність: in vitro	<i>Не застосовно</i>
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	<i>Не застосовно</i>
4) канцерогенність:	<i>Не застосовно</i>
довгострокові дослідження	<i>Не застосовно</i>
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	<i>Не застосовно</i>
додаткові дослідження	<i>Не застосовно</i>
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<i>Не застосовно</i>
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<i>Не застосовно</i>
ембріотоксичність	<i>Не застосовно</i>
пренатальна і постнатальна токсичність	<i>Не застосовно</i>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (несстатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<i>Не застосовно</i>
6) місцева переносимість	<i>Не застосовно</i>
7) додаткові дослідження токсичності:	<i>Не застосовно</i>
антигенність (утворення антитіл)	<i>Не застосовно</i>
імунотоксичність	<i>Не застосовно</i>

дослідження механізмів дії	Не застосовно
лікарська залежність	Не застосовно
токсичність метаболітів	Не застосовно
токсичність домішок	Не застосовно
інше	Не застосовно
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Не застосовно

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Боголєпов А.А.,
(П. І. Б.)



(підпис)
Корновська А.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 №1 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВІНДИКТА
2. Заявник	ТОВ «Сандоз Україна», Україна
3. Виробник	Salutas Pharma GmbH, Germany Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина (випуск серій) Pharmathen International S.A., Greece Фарматен Інтернешенал С.А., Греція (виробництво за повним циклом) Pharmathen SA, Greece Фарматен СА, Греція (первинне та вторинне пакування, тестування, випуск серій)
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, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, двоперіодне, з двома схемами лікування, перехресне, збалансоване, дослідження пероральної біоеквівалентності одноразової дози ЛЗ Дулоксетин, капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг компанії Фарматен С.А., Греція та Цимбалта (Дулоксетин) капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг, компанії Eli Lilly, Нідерланди, у здорових дорослих суб'єктів натщесерце.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I- Дослідження біоеквівалентності.
7. Період проведення клінічного випробування	22/08/2013 - 02/09/2013

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 42 фактично: 42
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було порівняти та оцінити пероральну біодоступність препарату дулоксетин капсул кишковорозчинних, твердих по 60 мг, розробника Фарматен, Греція з біодоступністю ЦИМБАЛТА (дулоксетин), капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг у здорових, дорослих суб'єктів в умовах натще. А також провести моніторинг безпеки та переносимості лікарського засобу.
11. Дизайн клінічного випробування	Дизайн дослідження: Відкрите, рандомізоване, двоперіодне, з двома схемами лікування, перехресне, збалансоване, дослідження пероральної біоеквівалентності одноразової дози натщесерце за участі здорових дорослих добровольців.
12. Основні критерії включення	Добровольці, які відповідали наступним критеріям, були включені в дослідження: 1. Вік: від 18 до 45 років включно 2. Стать: Чоловіки та/або невагітні, які не годують груддю жінки А. Жінки з дітородним потенціалом, у яких негативний результат сироваткового тесту на бета-хоріонічного гонадотропіну (β -ХГЛ) у сироватці крові, проведений тест на вагітність протягом 21 дня до початку дослідження та перед початком кожної менструації. Вони використовували прийнятну форму контрацепції. В. Прийнятні форми контрацепції включали наступне: i) Негормональна внутрішньоматкова спіраль, яка використовувалася щонайменше 3 місяці до початку дослідження та негормональний внутрішньоматковий засіб, який використовувався щонайменше за 3 місяці до початку дослідження, і який залишався на місці протягом періоду дослідження, або ii) Бар'єрні методи, що містять або використовуються разом зі сперміцидним засобом, або iii) Хірургічна стерилізація, або iv) Практика статевого утримання протягом усього дослідження. С. Жінки не розглядалися як такі, що мають дітородний потенціал, якщо в історії хвороби було зазначено та задокументовано: i) постменопаузальний період зі спонтанною аменорсеєю протягом щонайменше одного року, або ii) Двостороння оваріоектомія з гістеректомією або без та відсутність кровотечі протягом щонайменше 6 місяців, або iii) Тотальна гістеректомія та відсутність кровотечі протягом щонайменше 3 місяців. 3. ІМТ: від 18,5 до 30,0 вага в кг / (зріст у метрах) ² включно; значення ІМТ були округлені до однієї значущої цифри після коми (наприклад 30,04 округлюється до 30,0, тоді як 18,45 округлюється до 18,5). 4. Здатність ефективно спілкуватися з персоналом дослідження. 5. Здатність дати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

	6. Не курять і не вживають тютюну (тобто не палили та не вживали тютюн в анамнезі принаймні протягом одного року до початку дослідження) 7. Усіх добровольців оцінював головний дослідник, співдослідник або лікар визначали всіх добровольців як нормальних та здорових під час додослідної оцінки безпеки, проведеної протягом 21 дня після прийому першої дози досліджуваного препарату, яка включала: a. Фізичне обстеження без клінічно значущих знахідок. b. Результати в межах норми або клінічно не значущі для наступних аналізів: - Гематологія: гемоглобін, загальна кількість еритроцитів, загальна кількість лейкоцитів, кількість тромбоцитів, диференціальний (нейтрофіли, лімфоцити, еозинофіли, моноцити, базофіли), гематологічні показники (HCT) - Біохімічний аналіз крові: АЧТЧ, креатинін сироватки крові, глюкоза в сироватці крові, SGPT і SGOT, лужна фосфатаза, сечова кислота, білірубін сироватки крові, сечова кислота, білірубін сироватки крові, загальний білок сироватки крові (загальні білки, альбумін), електроліти сироватки крові (натрій, натрію хлорид, калій, фосфор та кальцій у сироватці крові). - Аналіз сечі: Колір, кількість, питома вага, запах, зовнішній вигляд, реакція, альбумін, білірубін, кетонів тіла, цукор, уробіліноген та мікроскопічне дослідження (гнійні клітини, еритроцити, епітеліальні клітини, кристали, зліпки, аморфний матеріал, бактерії, трихомонади, монілія). - Імунологічні тести: BIL-I та II, HBsAg, VDRL (RPR), анти-HCV. - Жодних додаткових тестів та/або обстежень не проводилося. - Усі результати оцінювалися відповідно до поточних лабораторних норм на момент проведення тестування, а також копія нормального діапазону була включена до документації дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Дулоксетин кишковорозчинні капсули тверді 60 мг вироб. Фарматен Інтернешнл С.А., Греція Лот №: 1204342 Дата виготовлення: 11/02/2013 Термін придатності: 02/2016 Пероральне застосування
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Цимбалта® (Дулоксетин), кишковорозчинні капсули тверді 60 мг Виг: Ліллі С.А Іспанія Лот №: C105755 Термін придатності: 05/2015 Пероральне застосування
15. Супутня терапія	Н/Д
16. Критерії оцінки ефективності	90 % довірчі інтервали відносного середнього значення C_{max} та AUC_t досліджуваного та референтного препарату для ln-трансформованих даних повинні бути від 80,00% до 125,00% для дулоксетину для встановлення біоеквівалентності.
17. Критерії оцінки безпеки	Повідомлялося про небажані явища
18. Статистичні методи	Статистичні тести, такі як ANOVA, найменше квадратичне середнє для тестового та референтного препаратів, різниця між досліджуваним та референтним препаратами, внутрішньосуб'єктна варіабельність та потужність були розраховані для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_t та AUC_i за допомогою програми SAS® Version 9.2 (SAS Institute Inc., США) за допомогою PROC MIXED. Геометричне середньоквадратичне

	значення тестового та референтного препаратів, їх співвідношення, 90% довірчий інтервал для середнього геометричного найменшого квадратичного відношення та двох односторонніх тестів для 90% довірчого інтервалу були розраховані для фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_t та AUC_i для дулоксетину
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У дослідженні взяли участь 42 добровольців азіатської зовнішності. Суб'єкти, які брали участь у цьому дослідженні, були здорові, віком від 21 до 43 років (середній вік 31 років), вагою від 48,2 до 87,1 кг (середня вага 62,7 кг), зріст від 153,5 до 177,0 см (середній зріст 166,0 см) та індекс маси тіла (ІМТ) від 18,6 до 29,8 кг/м ² (середній ІМТ 22,7 кг/м ²).
20. Результати ефективності	90% довірчі інтервали для фармакокінетичних параметрів для досліджуваного та референтного лікарських засобів відповідають критерію біоеквівалентності 80.00% – 125.00%
21. Результати безпеки	Побічні реакції: Дані про небажані явища були зібрані та зведені в таблицю. 11 (26,19%) з 42 суб'єктів, включених у це дослідження, зазнали загалом 11 побічних реакцій. Чотири (04) суб'єкти (11,43%) повідомили про чотири (04) побічні реакції після прийому одноразової дози досліджуваного продукту, а сім (07) осіб (18,42%) повідомили про сім (07) побічних реакцій після одноразового прийому референтного продукту. Тяжкість побічних реакцій варіювалася від легкої до помірної. Серйозних побічних явищ під час дослідження не спостерігалось.
22. Висновок (заключення)	Досліджуваний продукт (Д) (Дулоксетин капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг виробництва "Фарматен С.А.", Греція) у порівнянні з референтним препаратом (Р) ("Цимбалта" (Дулоксетин) капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг компанії Eli Lilly, Нідерланди) відповідає критеріям біоеквівалентності за швидкістю та ступенем абсорбції як 90 % довірчого інтервалу відносного середнього значення C_{max} та AUC_t досліджуваного та референтного препаратів для Іп-трансформованих даних були в межах прийнятності від 80,00% до 125,00% для дулоксетину для встановлення біоеквівалентності після прийому одноразової дози, як зазначено в протоколі. Загалом, дулоксетин капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг добре переносилися як разова пероральна доза (1 × 60 мг), яку приймали натщесерце як у тестовому, так і в референтному препараті.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Kornovska Alla Digitally signed by Kornovska Alla Date: 2024.09.09 11:45:15 +03'00' (підпис) <u>Корновська А.В.</u> (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 №2 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВІНДИКТА
2. Заявник	ТОВ «Сандоз Україна», Україна
3. Виробник	Salutas Pharma GmbH, Germany Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина (випуск серій) Pharmathen International S.A., Greece Фарматен Інтернешенал С.А., Греція (виробництво за повним циклом) Pharmathen SA, Greece Фарматен СА, Греція (первинне та вторинне пакування, тестування, випуск серій)
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> 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	Відкрите, рандомізоване, двоперіодне, з двома методами лікування, з двома послідовностями, перехресне, збалансоване, одинарне дослідження пероральної біоеквівалентності дулоксетину, капсул кишковорозчинних твердих по 60 мг компанії "Фарматен S.A., Греція та "Цимбалта" (дулоксетин), капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг, Eli Lilly, Нідерланди в здорових добровольців в умовах прийому ЛЗ після прийому їжі

6. Фаза клінічного випробування	Фаза I- Дослідження біоеквівалентності.
7. Період проведення клінічного випробування	28/08/2013 - 06/09/2013
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 42 фактично: 42
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було порівняти та оцінити пероральну біодоступність препарату дулоксетин капсул кишковорозчинних, твердих по 60 мг, розробника Фарматен, Греція з біодоступністю ЦИМБАЛТА (дулоксетин), капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг у здорових, дорослих суб'єктів в умовах прийому їжі. А також провести моніторинг безпеки та переносимості лікарського засобу.
11. Дизайн клінічного випробування	Дизайн дослідження: Відкрите, рандомізоване, двоперіодне, з двома схемами лікування, перехресне, збалансоване, дослідження пероральної біоеквівалентності одноразової дози після прийому їжі за участі здорових дорослих добровольців.
12. Основні критерії включення	Добровольці, які відповідали наступним критеріям, були включені в дослідження: 1. Вік: від 18 до 45 років включно 2. Стать: Чоловіки та/або невагітні, які не годують груддю жінки А. Жінки з дітородним потенціалом, у яких негативний результат сироваткового тесту на бета-хоріонічного гонадотропіну (β -ХГЛ) у сироватці крові, проведений тест на вагітність протягом 21 дня до початку дослідження та перед початком кожної менструації. Вони використовували прийнятну форму контрацепції. В. Прийнятні форми контрацепції включали наступне: і) Негормональна внутрішньоматкова спіраль, яка використовувалася щонайменше 3 місяці до початку дослідження та негормональний внутрішньоматковий засіб, який використовувався щонайменше за 3 місяці до початку дослідження, і який залишався на місці протягом періоду дослідження, або іі) Бар'єрні методи, що містять або використовуються разом зі сперміцидним засобом, або ііі) Хірургічна стерилізація, або іv) Практика статевого утримання протягом усього дослідження. С. Жінки не розглядалися як такі, що мають дітородний потенціал, якщо в історії хвороби було зазначено та задокументовано:

	i) постменопаузальний період зі спонтанною аменореєю протягом щонайменше одного року, або ii) Двостороння оваріоектомія з гістеректомією або без неї гістеректомією або без неї та відсутність кровотечі протягом щонайменше 6 місяців, або iii) Тотальна гістеректомія та відсутність кровотечі протягом щонайменше 3 місяців. 3. ІМТ: від 18,5 до 30,0 вага в кг / (зріст у метрах)² включно; значення ІМТ були округлені до однієї значущої цифри після коми (наприклад 30,04 округлюється до 30,0, тоді як 18,45 округлюється до 18,5). 4. Здатність ефективно спілкуватися з персоналом дослідження. 5. Здатність дати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. 6. Не курять і не вживають тютюну (тобто не палили та не вживали тютюн в анамнезі принаймні протягом одного року до початку дослідження) 7. Усіх добровольців оцінював головний дослідник, співдослідник або лікар визначали всіх добровольців як нормальних та здорових під час додослідної оцінки безпеки, проведеної протягом 21 дня після прийому першої дози досліджуваного препарату, яка включала: a. Фізичне обстеження без клінічно значущих знахідок. b. Результати в межах норми або клінічно не значущі для наступних аналізів: - Гематологія: гемоглобін, загальна кількість еритроцитів, загальна кількість лейкоцитів, кількість тромбоцитів, диференціальний (нейтрофіли, лімфоцити, еозинофіли, моноцити, базофіли), гематологічні показники (НСТ) - Біохімічний аналіз крові: АСТ, креатинін сироватки крові, глюкоза в сироватці крові, SGPT і SGOT, лужна фосфатаза, сечова кислота, білірубін сироватки крові, сечова кислота, білірубін сироватки крові, загальний білок сироватки крові (загальні білки, альбумін), електроліти сироватки крові (натрій, натрію хлорид, калій, фосфор та кальцій у сироватці крові). - Аналіз сечі: Колір, кількість, питома вага, запах, зовнішній вигляд, реакція, альбумін, білірубін, кетонів тіла, цукор, уробіліноген та мікроскопічне дослідження (гнійні клітини, еритроцити, епітеліальні клітини, кристали, зліпки, аморфний матеріал, бактерії, трихомонади, монілія). - Імунологічні тести: BII-I та II, HBsAg, VDRL (RPR), анти-HCV. - Жодних додаткових тестів та/або обстежень не проводилося. - Усі результати оцінювалися відповідно до поточних лабораторних норм на момент проведення тестування, а також копія нормального діапазону була включена до документації дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Дулоксетин кишковорозчинні капсули тверді 60 мг вироб. Фарматен Інтернешнл С.А., Греція Лот №: 1204342 Дата виготовлення: 11/02/2013 Термін придатності: 02/2016 Пероральне застосування

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Цимбалта® (Дулоксетин), капсули кишковорозчинні, тверді по 60 мг вироб: Ліллі С.А Іспанія Лот №: C105755 Термін придатності: 05/2015 Пероральне застосування
15. Супутня терапія	Н/Д
16. Критерії оцінки ефективності	90 % довірчі інтервали відносного середнього значення C_{max} та AUC_t досліджуваного та референтного препарату для ln-трансформованих даних повинні бути від 80,00% до 125,00% для дулоксетину для встановлення біоеквівалентності.
17. Критерії оцінки безпеки	Повідомлялося про небажані явища
18. Статистичні методи	Статистичні тести, такі як ANOVA, найменше квадратичне середнє для тестового та референтного препаратів, різниця між досліджуваним та референтним препаратами, внутрішньосуб'єктна варіабельність та потужність були розраховані для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_t та AUC_i за допомогою програми SAS® Version 9.2 (SAS Institute Inc., США) за допомогою PROC MIXED. Геометричне середньоквадратичне значення тестового та референтного препаратів, їх співвідношення, 90% довірчий інтервал для середнього геометричного найменшого квадратичного відношення та двох односторонніх тестів для 90% довірчого інтервалу були розраховані для фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_t та AUC_i для дулоксетину
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У дослідженні взяли участь 42 чоловіки азіатської зовнішності. Суб'єкти, які брали участь у цьому дослідженні, були здорові, віком від 22 до 44 років (середній вік 34 років), вагою від 52,2 до 81,0 кг (середня вага 62,8 кг), зріст від 155,0 до 184,0 см (середній зріст 167,1 см) та індекс маси тіла (ІМТ) від 18,6 до 29,8 кг/м ² (середній ІМТ 22,5 кг/м ²).
20. Результати ефективності	90% довірчі інтервали для фармакокінетичних параметрів для досліджуваного та референтного лікарських засобів відповідають критерію біоеквівалентності 80.00% – 125.00%
21. Результати безпеки	Побічні реакції: дані про небажані явища були зібрані та зведені в таблицю. 11 (26,19%) з 42 суб'єктів, включених у цьому дослідженні, зазнали загалом 13 побічних реакцій. Чотири (04) учасники (11,43%) повідомили про чотири (04) побічні реакції після одноразового застосування Досліджуваного продукту, а сім (07) осіб (17,07%) (17,07%) повідомили про дев'ять (09) побічних реакцій після одноразового прийому Референтного препарату. Ступінь тяжкості всіх побічних реакцій був легкого ступеня тяжкості. Було зареєстровано одне серйозне небажане явище у Суб'єкта І6 з діагнозом "Генералізований тоніко-клонічний судомний напад ", який мав помірний характер і вважався малоймовірним/віддалено пов'язаним з пероральним прийомом Референтного препарату

22. Висновок (заклучення)	Досліджуваний продукт (Т) (Дулоксетин капсули кишковорозчинні, тверді, по 60 мг виробництва Pharmathen S.A., Греція) у порівнянні з референтним Препаратом (П) ("Цимбалта" (Дулоксетин) капсули кишковорозчинні, тверді, по 60 мг компанії Eli Lilly, Нідерланди) відповідає критеріям біоеквівалентності за швидкістю та ступенем абсорбції як 90 % довірчого інтервалу відносного середнього значення C_{max} та AUC_t досліджуваного та референтного препаратів для ln-трансформованих даних були в межах, прийнятних меж біоеквівалентності від 80,00% до 125,00% для дулоксетину для встановлення біоеквівалентності після застосування одноразової дози як зазначено в протоколі. Загалом, дулоксетин капсули кишковорозчинні, тверді по 60 мг добре переносилися як разова пероральна доза (1×60 мг), що вводилася в умовах після прийому їжі, як для досліджуваного, так і для референтного ЛЗ.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Kornovska Alla Digitally signed by Kornovska Alla Date: 2024.09.09 14:47:44 +03'00' (підпис) Корновська А.В. (П. І. Б.)