

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):	Симбія®
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	
б) 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)
Директор медичного департаменту



Кравчук Ж.М.

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)	Симбія®
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
3. Виробник	Балканфарма-Дупниця АД, Болгарія / Balkanpharma-Dupnitsa AD, Bulgaria
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, з двома періодами та двома послідовностями, однодозове, перехресне дослідження біоеквівалентності Дулоксетину гідрохлориду, капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг, (Актавіс Груп ПТК іхв, Ісландія) та Симбалта® (Дулоксетину гідрохлорид), капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг, (Елі Ліллі Недерленд БВ, Нідерланди) натщерце у здорових дорослих добровольців Номер протоколу: 2533/11 Версія протоколу: перша, поправка 1.0 (від 19.07.2012)
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	З 29.08.2012 по 09.09.2012
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 36 фактична: рандомізовані — 36, завершили дослідження — 28

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна мета цього дослідження полягала в оцінці біоеквівалентності Дулоксетину гідрохлориду (Симбія®), капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг, виробництва Актавіс Груп ПТК іхв, Ісландія, та Симбалта® (дулоксетину гідрохлорид), капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг, виробництва Елі Ліллі Недерленд БВ, Нідерланди, у здорових дорослих добровольців натщесерце.</p> <p>Вторинною метою дослідження було оцінити безпеку та переносимість тестового та референтного лікарських засобів у здорових дорослих добровольців.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Рандомізоване, відкрите, перехресне дослідження біоеквівалентності з двома періодами, двома послідовностями та одноразовим прийомом натщесерце двох досліджуваних лікарських засобів, у здорових дорослих добровольців.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові дорослі добровольці віком від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м² (включно), у яких під час скринінгу не виявлено проявів супутніх захворювань або клінічно значущих відхилень лабораторних показників та які добровільно погодились взяти участь у дослідженні.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Тестовий лікарський засіб: Дулоксетину гідрохлорид (Симбія®), капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг</p> <p>МНН: дулоксетину гідрохлорид</p> <p>Спосіб застосування: одну дозу (капсулу) приймають всередину натщесерце з 240 мл води.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Референтний лікарський засіб: Симбалта®, капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг</p> <p>МНН: дулоксетину гідрохлорид</p> <p>Спосіб застосування: одну дозу (капсулу) приймають всередину натщесерце з 240 мл води.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не застосовувалась</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>90% довірчі інтервали для співвідношення [геометричних середніх] для тестового та референтного лікарських засобів, виходячи з результатів, отриманих за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) логарифмічно перетворених AUC_{0-t} та C_{max} дулоксетину, повинні бути в межах від 80,00% до 125,00%.</p> <p>Скорочення: C_{max} — максимальна концентрація в плазмі, яка була зареєстрована впродовж заданого проміжку часу; AUC_{0-t} — площа</p>

	під кривою залежності концентрації в плазмі від часу, починаючи з часу 0 до t , де t — остання часова точка, в якій концентрація ще підлягала визначенню.
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічні обстеження та лабораторні аналізи (загальний та біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі) перед застосуванням досліджуваного лікарського засобу та наприкінці дослідження, моніторинг побічних явищ впродовж усього дослідження.
18. Статистичні методи	Програмний пакет SAS [®] (версія 9.2); для фармакокінетичних параметрів розраховували кількість спостережень, середнє арифметичне, стандартне відхилення, мінімум, медіану, максимум, відсоток коефіцієнту варіації (CV%) та середнє геометричне. Проводили дисперсійний аналіз (ANOVA) логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ і C_{max} , використовуючи загальну лінійну модель SAS [®] (процедура PROC GLM). 90% довірчий інтервал для різниці (тестовий лікарський засіб / референтний лікарський засіб) між середніми найменших квадратів (LSM) розраховано для логарифмічно перетворених фармакокінетичних показників C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ та AUC_{0-t} . Непараметричний аналіз T_{max} було виконано на основі нетрансформованих даних за допомогою критерію знакових рангів Уїлкоксона.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Усі рандомізовані здорові добровольці були чоловічої статі, мали південноазійське походження і середній вік $27,42 \pm 6,23$ роки (діапазон: 19–43 роки).
20. Результати ефективності	<p>Всього в дослідження було включено 36 здорових дорослих добровольців, 28 добровольців повністю завершили дослідження. Суб'єктів дослідження госпіталізували на період з моменту прибуття в дослідницький центр (реєстрації) (принаймні за 11 годин до прийому досліджуваного лікарського засобу) і до здійснення забору крові у часовій точці 72 години після прийому досліджуваного лікарського засобу в кожен період. У кожен період суб'єкти дослідження приймали натщесерце досліджуваний або референтний лікарський засіб, як це було визначено схемою рандомізації.</p> <p>Забір зразків крові для визначення дулоксетину здійснювався впродовж 60 хвилин до запланованого часу прийому добровольцем досліджуваного лікарського засобу (0,000 годин) та через 2,000, 3,000, 4,000, 4,500, 5,000, 5,500, 6,000, 6,500, 7,000, 7,500, 8,000, 9,000, 10,000, 12,000, 16,000, 24,000, 36,000, 48,000 та 72,000 години після прийому у кожен період. Період відмивання між прийомами досліджуваних лікарських засобів становив 7 днів.</p>

Основні фармакокінетичні показники для дулоксетину Симбалта® (референтний лікарський засіб), n = 28

Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне	Середнє арифметичне	Стандартне відхилення
AUC _{0-t} (нг*год/мл)	709,92	805,56	408,792
C _{max} (нг/мл)	39,22	43,63	19,625

Основні фармакокінетичні показники для дулоксетину (Симбія®) (досліджуваний лікарський засіб), n = 28

Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне	Середнє арифметичне	Стандартне відхилення
AUC _{0-t} (нг*год/мл)	713,02	799,68	371,798
C _{max} (нг/мл)	38,91	43,70	20,389

90% довірчі інтервали для співвідношення тестовий лікарський засіб / референтний лікарський засіб, n = 28

Фармакокінетичні параметри	Співвідношення геометричних середніх (тестовий / референтний лікарський засіб)	90% довірчі інтервали	CV% ¹
AUC _{0-t}	100,44	93,76 – 107,59	15,17
C _{max}	99,21	91,65 – 107,39	17,51

¹Розраховано за допомогою середнього квадрату різниці [Residual Mean Squares].

21. Результати безпеки

Серйозних побічних явищ у дослідженні не було. Впродовж дослідження було зареєстровано дев'ять побічних явищ, усі з яких вважалися пов'язаними з досліджуваними лікарськими засобами. Серед дев'яти побічних явищ шість розцінювалися як такі, що мали зв'язок з тестовим лікарським засобом, а три вважалися пов'язаними з референтним лікарським засобом. Побічні явища були легкого ступеня тяжкості і завершилися повністю без наслідків.

22. Висновок (заклучення)

Ґрунтуючись на отриманих результатах оцінки фармакокінетичних показників, Дулоксетину гідрохлорид (Симбія®), капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг, виробництва Актавіс Груп ПТК іхв, Ісландія, та Симбалта® (дулоксетину гідрохлорид), капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг, виробництва Елі Ліллі Недерленд БВ, Нідерланди, є біоеквівалентними у здорових дорослих добровольців за умови прийому

натщесерце.

На основі оцінки безпеки за клінічними і лабораторними показниками зроблено висновок, що тестовий і референтний лікарські засоби були безпечними та добре переносилися.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)
Директор медичного департаменту



Кравчук Ж.М.

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)	Симбія®
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
3. Виробник	Балканфарма-Дупниця АД, Болгарія / Balkanpharma-Dupnitsa AD, Bulgaria
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, з двома періодами та двома послідовностями, однодозове, перехресне дослідження біоеквівалентності Дулоксетину гідрохлориду, капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг, (Актавіс Груп ПТК іхв, Ісландія) та Симбалта® (Дулоксетину гідрохлорид), капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг, (Елі Ліллі Недерленд БВ, Нідерланди) після прийому їжі у здорових дорослих добровольців Номер протоколу: 2534/11 Версія протоколу: перша, поправка 1.0 (19.07.2012)
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	з 29.08.2012 по 09.09.2012
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 36 фактична: рандомізовані — 36,

	завершили дослідження — 31
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета цього дослідження полягала в оцінці біоеквівалентності Дулоксетину гідрохлориду (Симбія®), капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг, виробництва Актавіс Груп ПТК іхв, Ісландія, та Симбалта® (дулоксетину гідрохлорид), капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг, виробництва Елі Ліллі Недерленд БВ, Нідерланди, у здорових дорослих добровольців після прийому їжі.</p> <p>Вторинною метою дослідження було оцінити безпеку та переносимість тестового та референтного лікарських засобів у здорових дорослих добровольців.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, перехресне дослідження біоеквівалентності з двома періодами, двома послідовностями та одноразовим застосуванням після прийому їжі двох досліджуваних лікарських засобів у здорових дорослих добровольців.
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі добровольці віком від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м ² (включно), у яких під час скринінгу не виявлено проявів супутніх захворювань або клінічно значущих відхилень лабораторних показників та які добровільно погодились взяти участь у дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Тестовий лікарський засіб: Дулоксетину гідрохлорид (Симбія®), капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг</p> <p>МНН: дулоксетину гідрохлорид</p> <p>Спосіб застосування: одну дозу (капсулу) приймають всередину з 240 мл води після прийому їжі.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Референтний лікарський засіб: Симбалта®, капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг</p> <p>МНН: дулоксетину гідрохлорид</p> <p>Спосіб застосування: одну дозу (капсулу) приймають всередину з 240 мл води після прийому їжі.</p>
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	<p>90% довірчі інтервали для співвідношення [геометричних середніх] для тестового та референтного лікарських засобів, виходячи з результатів, отриманих за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) логарифмічно перетворених AUC_{0-t} та C_{max} дулоксетину, повинні бути в межах від 80,00% до 125,00%.</p> <p>Скорочення: C_{max} — максимальна концентрація в плазмі, яка була</p>

	zareєстрована впродовж заданого проміжку часу; AUC_{0-t} — площа під кривою залежності концентрації в плазмі від часу, починаючи з часу 0 до t , де t — остання часова точка, в якій концентрація ще підлягала визначенню.
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічні обстеження та лабораторні аналізи (загальний та біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі) перед застосуванням досліджуваного лікарського засобу та наприкінці дослідження, моніторинг побічних явищ впродовж усього дослідження.
18. Статистичні методи	Програмний пакет SAS [®] (версія 9.2); для фармакокінетичних параметрів розраховували кількість спостережень, середнє арифметичне, стандартне відхилення, мінімум, медіану, максимум, відсоток коефіцієнту варіації (CV%) та середнє геометричне. Проводили дисперсійний аналіз (ANOVA) логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ і C_{max} , використовуючи загальну лінійну модель SAS [®] (процедура PROC GLM). 90% довірчий інтервал для різниці (тестовий лікарський засіб / референтний лікарський засіб) між середніми найменших квадратів (LSM) розраховано для логарифмічно перетворених фармакокінетичних показників C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ та AUC_{0-t} . Непараметричний аналіз T_{max} було виконано на основі нетрансформованих даних за допомогою критерію знакових рангів Уїлкоксона.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Усі рандомізовані здорові добровольці були чоловічої статі, мали південноазійське походження і середній вік $26,06 \pm 5,00$ роки (діапазон: 19–43 роки).
20. Результати ефективності	<p>Всього у дослідження було включено 36 здорових дорослих добровольців, 31 доброволець повністю завершив дослідження. Суб'єктів дослідження госпіталізували на період з моменту прибуття в дослідницький центр (реєстрації) (принаймні за 11 годин до прийому досліджуваного лікарського засобу) і до здійснення забору крові у часовій точці 72 години після прийому досліджуваного лікарського засобу в кожен період. У кожен період суб'єкти дослідження приймали досліджуваний або референтний лікарський засіб, як це було визначено схемою рандомізації, точно через 30 хвилин після прийому висококалорійного сніданку з високим умістом жирів.</p> <p>Зразки крові для фармакокінетичного аналізу дулоксетину отримували впродовж 60 хвилин до запланованого часу прийому добровольцем досліджуваного лікарського засобу (0,000 годин) та через 2,000, 3,000, 4,000, 4,500, 5,000, 5,500, 6,000, 6,500, 7,000, 7,500, 8,000, 9,000, 10,000, 12,000, 16,000, 24,000, 36,000, 48,000 та 72,000 години після прийому у кожен період. Період відмивання між прийомами досліджуваних лікарських засобів становив 7</p>

днів.

Основні фармакокінетичні показники для дулоксетину Симбалта® (референтний лікарський засіб), n = 31

Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне	Середнє арифметичне	Стандартне відхилення
AUC _{0-t} (нг*год/мл)	908,91	976,96	381,529
C _{max} (нг/мл)	48,95	52,37	20,156

Основні фармакокінетичні показники для дулоксетину (Симбія®) (досліджуваний лікарський засіб), n = 31

Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне	Середнє арифметичне	Стандартне відхилення
AUC _{0-t} (нг*год/мл)	921,18	1017,74	462,763
C _{max} (нг/мл)	48,42	52,47	21,224

90% довірчі інтервали для співвідношення тестовий лікарський засіб / референтний лікарський засіб, n = 31

Фармакокінетичні параметри	Співвідношення геометричних середніх (тестовий / референтний лікарський засіб)	90% довірчі інтервали	CV% ¹
AUC _{0-t}	102,19	94,79 – 110,17	17,47
C _{max}	99,84	91,56 – 108,87	20,17

¹Розраховано за допомогою середнього квадрату різниці [Residual Mean Squares].

21. Результати безпеки

Серйозних побічних явищ у дослідженні не було. Впродовж дослідження було зареєстровано одинадцять побічних явищ, усі з яких вважались пов'язаними з досліджуваними лікарськими засобами. Серед одинадцяти побічних явищ п'ять розцінювались як такі, що мали зв'язок з тестовим лікарським засобом, а шість вважались пов'язаними з референтним лікарським засобом. Побічні явища були легкого ступеня тяжкості і завершилися повністю без наслідків.

22. Висновок (заключення)

Ґрунтуючись на отриманих результатах оцінки фармакокінетичних показників, Дулоксетину гідрохлорид

(Симбія®), капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг, виробництва Актавіс Груп ПТК іхв, Ісландія, та Симбалта® (дулоксетину гідрохлорид), капсули кишковорозчинні тверді по 60 мг, виробництва Елі Ліллі Недерленд БВ, Нідерланди, є біоеквівалентними у здорових дорослих добровольців за умови застосування після прийому їжі.

На основі оцінки безпеки за клінічними і лабораторними показниками зроблено висновок, що тестовий і референтний лікарські засоби були безпечними та добре переносилися.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)
Директор медичного департаменту



Кравчук Ж.М.